

**Der Sequential Organ Failure Assessment Score –
Wertigkeit der Einzelparameter zur Erkennung des
Patienten-Outcome und Verbesserung der
Vorhersagegenauigkeit durch Einbeziehung der
Parameter Extravaskuläres Lungenwasser und
Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
„doctor medicinae“ (Dr. med.)**

**vorgelegt dem
Rat der medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena
von**

**Magdalena Klein
geboren am 07.03.1978
in Bad Langensalza**

Gutachter 1: PD Dr. med. Sakka, Jena

Gutachter 2: PD Dr. med. Barz, Jena

Gutachter 3: Prof. Dr. med. Spieß, Berlin

Tag der öffentlichen Verteidigung: 20.09.2005

Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AMV [l/min]	Atemminvolumen
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
AUC	Area under the curve
BIPAP	Biphasic positive pressure ventilation
DOB	Dobutamin
EVLW [ml]	Extravaskuläres Lungenwasser
EVLWI [ml/kg]	Extravaskulärer Lungenwasserindex
F	French (Charrière, = 1/3 mm)
FiO ₂ [%]	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
GCS	Glasgow Coma Scale
GEDV [ml]	Globales enddiastolisches Volumen
GEDVI [ml/kg]	Globaler enddiastolischer Volumenindex
HI [l/min/m ²]	Herzindex
Hkt [%]	Hämatokrit
HZV [l/min]	Herzzeitvolumen
ICG	Indozyaningrün
ICG-PDR [%/min]	Indozyaningrün- Plasmaverschwinderate
ITBV [ml]	Intrathorakales Blutvolumen
ITBVI [ml/m ²]	Intrathorakaler Blutvolumenindex
ITS	Intensivtherapiestation
KG	Körpergewicht
MAD	Mittlerer arterieller Druck [mmHg]
MODS	Multiple Organ Dysfunction Score
MTT [sec]	Mean transit time
NOR	Noradrenalin
PAK	Pulmonalarterienkatheter
PaCO ₂ [kPa]	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂ [kPa]	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCWP [mmHg]	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck

PBV [ml]	Pulmonales Blutvolumen
PEEP [cmH ₂ O]	Positiv-endexpiratorischer Druck
PTV [ml]	Pulmonales Thermovolumen
Q	Fluss
ROC	Receiver operating characteristics
RVEDV [ml]	Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
SaO ₂ [%]	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Standardabweichung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SO ₂ [%]	Sauerstoffsättigung
SVI [ml/m ²]	Schlagvolumenindex
TBV [ml]	Totales Blutvolumen
TBVI [ml/m ²]	Totaler Blutvolumenindex
TPID	Transkardiopulmonale Indikatordilution
VD [ml]	Verteilungsvolumen
ZVD [mmHg]	Zentraler Venendruck
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Inhaltsverzeichnis

<u>1. Zusammenfassung</u>	6
<u>2. Einleitung</u>	8
<u>2.1 Scoring-Systeme in der Intensivmedizin</u>	9
<u>2.1.1 APACHE II-Score</u>	10
<u>2.1.2 SAPS II-Score</u>	12
<u>2.1.3 SOFA-Score</u>	13
<u>2.2 Indikatordilutionsverfahren</u>	14
<u>2.2.1 Transkardiopulmonale Indikatordilution</u>	15
<u>2.2.2 Herzzeitvolumen</u>	19
<u>2.2.3 Intrathorakales Blutvolumen</u>	20
<u>2.2.4 Extravaskuläres Lungenwasser</u>	20
<u>2.2.5 Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate</u>	21
<u>3. Ziel der Studie</u>	22
<u>4. Patienten und Methoden</u>	23
<u>4.1 Patienten</u>	23
<u>4.2 Methoden und Datengewinnung</u>	24
<u>4.3 Scores</u>	24
<u>4.4 Statistische Auswertung</u>	25
<u>5. Ergebnisse</u>	26
<u>5.1 Lungenfunktion: Horovitz-Index vs. extravaskuläres Lungenwasser</u>	28
<u>5.2 Leberfunktion: Bilirubin vs. ICG-Plasmaverschwinderate</u>	30
<u>5.3 Sepsis vs. Nicht-Sepsis</u>	33
<u>5.4 Vergleich mit SOFA-, SAPS II- und APACHE II-Score</u>	36
<u>6. Diskussion</u>	37
<u>7. Literaturverzeichnis</u>	49
<u>8. Anhang</u>	56

1. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit bewertet die prognostische Aussagekraft verschiedener Parameter zur Beschreibung der Leber- und Lungenfunktion bei kritisch kranken Patienten. Die modernen Organfunktionsparameter extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR), als Marker für Lungen- und Leberfunktion, wurden mit den Standardparametern Horovitz-Index und Bilirubin im Rahmen einer retrospektiven Analyse verglichen. Insgesamt wurden Daten von 178 Patienten ausgewertet. Alle Patienten waren einem erweiterten hämodynamischen Monitoring mit Hilfe des transkardiopulmonalen Doppelindikatorverfahrens unterzogen worden.

Überlebende wiesen einen signifikant höheren Oxygenierungsindex nach Horovitz und ein signifikant niedrigeres EVLW auf als Nicht-Überlebende. Im Vergleich zeigte sich für den Oxygenierungsindex eine geringfügige prognostische Überlegenheit. Die intensivmedizinisch etablierten Scores SOFA und SAPS II verfügten über eine größere prognostische Aussagekraft als das EVLW. Der Vergleich mit dem APACHE II-Score erbrachte, dass beide sich in ihrer Aussagekraft nicht unterscheiden.

Im Hinblick auf die Leberfunktion konnte gezeigt werden, dass Überlebende eine signifikant höhere ICG-PDR und ein niedrigeres Bilirubin aufwiesen als Nicht-Überlebende. Hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit bestand eine tendenzielle Überlegenheit für die ICG-PDR. Die ICG-PDR erwies sich in ihrer prognostischen Aussagekraft als vergleichbar mit dem SOFA- und SAPS II-Score und es bestand eine geringfügige Überlegenheit gegenüber dem APACHE II-Score.

Patienten mit einer Sepsis wiesen bereits initial ein tendenziell höheres EVLW und eine signifikant niedrigere ICG-PDR auf als Patienten ohne Sepsis. Beide „konventionellen“ Organfunktionsparameter (Oxygenierungsindex nach Horovitz und Bilirubin) waren zwischen diesen beiden Patientengruppen signifikant unterschiedlich. Die Auswertung zeigte, dass Patienten mit einer Sepsis bereits initial eine schlechtere Lungen- und Leberfunktion aufwiesen als die Patienten ohne Sepsis.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war zu überprüfen, ob und inwieweit es sinnvoll ist die bisher im SOFA-Score standardmässig verwendeten Organ

funktionsparameter Horovitz-Index und Bilirubin durch die alternativen Parameter EVLW und ICG-PDR zu ersetzen. Die Auswertung der Daten und der Vergleich der Ergebnisse mit bisherigen Studien lassen sich zum derzeitigen Zeitpunkt lediglich eine Implementierung der ICG-PDR sinnvoll erscheinen. Die prognostische Wertigkeit des „konventionellen“ Lungenfunktionsparameters Horovitz-Index hingegen war der des neuen Parameters EVLW überlegen, woraus geschlussfolgert werden kann, dass ein Austausch beider zugunsten des EVLW momentan nicht zu empfehlen ist.

Zur Definition von zweckdienlichen Punkte- und Gruppeneinteilungen, sowie zur Überprüfung dieser sind geeignete prospektive Studien an grösseren Patientengruppen nötig.

2. Einleitung

Im Zuge des technischen Fortschrittes der letzten Jahre erfuhren sowohl therapeutische als auch diagnostische Möglichkeiten der Medizin in vielfacher Hinsicht Neuerungen und Erweiterung. Insbesondere Art und Umfang der individuellen Therapiesteuerung sowie die apparative Überwachung von kritisch kranken Patienten waren tiefgreifenden Veränderungen unterworfen, Diagnostik und Monitoring wurden in vielen Teilgebieten erweitert und verfeinert. Hierbei steht nach wie vor die Erhöhung der Sicherheit des einzelnen Patienten im Vordergrund. Es bleibt jedoch stets zwischen dem Vorteil der frühzeitigen Erkennung potentiell lebensbedrohlicher Situationen (safety monitoring) mit der Möglichkeit zur Durchführung einer differenzierten Diagnostik und Therapieoptimierung (physiologic monitoring) einerseits und dem Risiko der jeweiligen Monitoringmethode andererseits abzuwägen (Metzler 1995, von Spiegel & Hoeft 1998). Darüber hinaus treten in jüngster Zeit zunehmend ökonomische Aspekte wie personeller und apparativer Aufwand in den Vordergrund. Seit der Etablierung der Intensivmedizin gegen Ende der fünfziger Jahre des letzten Jahrhunderts werden Mediziner immer wieder vor die Aufgabe gestellt, Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf von solchen mit einem besonders hohen Mortalitätsrisiko zu differenzieren und entsprechende Veränderungen in deren Therapiekonzepten vorzunehmen (Knaus *et al.* 1985a). Vor diesem Hintergrund wurden Scoring-Systeme entwickelt, um eine Fülle von intensivmedizinischen Einzeldaten unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Relevanz zu bündeln und in der Gesamtheit zu interpretieren (Castella *et al.* 1995, Janssens *et al.* 2000b).

Mit Hilfe von Scoring-Systemen wird nicht beabsichtigt, eine individuelle Prognosevorhersage zu treffen, sie sollen vielmehr im Sinne der Entscheidungsfindung unterstützend zur frühzeitigen Identifizierung gefährdeter Patienten dienen. Seit einigen Jahren werden solche Systeme auch in zunehmendem Umfang für die Budgetplanung und Berechnung des personellen Aufwandes auf Intensivtherapiestationen herangezogen. Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, inwieweit die prognostizierte Aussagekraft intensivmedizinischer Scores durch die Einbeziehung moderner Organfunktionsvariablen verbessert werden kann.

2.1 Scoring-Systeme in der Intensivmedizin

Der erste intensivmedizinisch relevante Score wurde 1981 am George Washington University Medical Center als *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* vorgestellt (Knaus *et al.* 1981). Bereits 1985 wurde nach Auswertung verschiedener Anwendungserfahrungen eine revidierte Version (APACHE II) entwickelt, welcher 1991 eine dritte (APACHE III) folgte (Knaus *et al.* 1985b, 1991). Die Version APACHE II ist zur Zeit am weitesten verbreitet und wird vielfach als „Goldstandard“ betrachtet.

Le Gall *et al.* zeigten, dass eine gekürzte Fassung des ursprünglichen APACHE-Scores über eine vergleichbare Zuverlässigkeit in der Prognoseabschätzung verfügt wie der Original-Score. Diese Version wurde unter der Bezeichnung *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) bekannt und hauptsächlich in Frankreich und anderen europäischen Staaten verwendet (Le Gall *et al.* 1983, 1984). Auch von diesem Score wurde im Jahre 1991 eine überarbeitete Variante (SAPS II) vorgestellt (Le Gall *et al.* 1993, Apolone *et al.* 1996).

Der SAPS II und der APACHE III-Score wurden 1995 in einer großen multizentrischen multinationalen Studie ihren Vorversionen gegenübergestellt (Castella *et al.* 1995). Mit Hilfe der täglich von Aufnahme bis Entlassung erfassten Daten wurden die einzelnen Scores hinsichtlich Kalibration und Diskriminationsfähigkeit der Krankheitsschwere überprüft. In einem grossen Patientenkollektiv konnte die Überlegenheit der Score-Neuversionen nachgewiesen werden (Castella *et al.* 1995). Die *Acute Physiology Scores* (APACHE, SAPS) in vorheriger und neuer Version gelten allerdings nur als validiert für die ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation. Sowohl SAPS II- als auch APACHE II- und III-Score sind heute konstituiert und finden in zahlreichen Kliniken Anwendung. Mitte der neunziger Jahre wurde ein neues Scoring-System entwickelt und als *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) Score vorgestellt, welcher zur Beschreibung der Schwere eines Organversagens bei Sepsis dient (Baue 1975, Fry *et al.* 1980). Vincent und Mitarbeiter konnten sowohl in retro- als auch prospektiven Studien nachweisen, dass eine Zunahme des SOFA-Scores in jedem einzelnen Organsystem mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Vincent *et al.* 1996).

2.1.1 APACHE II-Score

Der *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score* beinhaltet eine Klassifizierung von Patientengruppen auf der Basis von Verletzungs- bzw. Krankheitsgrad. Er besteht aus den drei Elementen:

- a) *Acute Physiology Score* (APS) - beschreibt die physiologischen Parameter
- b) altersbezogener Score
- c) Score zur Taxierung chronischer Krankheiten.

Der Schwerpunkt wird durch den physiologischen Score gebildet (siehe Tab. 2), der durch eine Gewichtung der Differenz physiologischer Kenngrößen von der Norm gekennzeichnet ist. Die zugrundeliegende Annahme beinhaltet, dass das Ausmass einer Abweichung vom Normbereich die entscheidende Determinante für die Prognose darstellt. Die Ermittlung des Gesamt-Scores erfolgt durch Addition der Punktzahlen der Einzelparameter. Der APS umfasst 12 Einzelparameter, denen jeweils eine Punktzahl zwischen 0 und 4 zugeordnet wird. In die Berechnung geht ausschliesslich der höchste Punktwert ein, da er den meist unphysiologischen Zustand beschreibt. Für Werte im Normbereich werden für den jeweiligen Parameter 0 Punkte vergeben. Der altersbezogene Score (siehe Tab. 1) erlaubt eine Punktzahl zwischen 0 und 6, der Score des allgemeinen Gesundheitszustandes 0 bis 5 Punkte. Daraus resultiert letztlich eine Gesamtpunktzahl für den APACHE II-Score zwischen 0 und maximal 71.

Tab. 1: Altersbewertung im APACHE II-Score (Knaus *et al.* 1985b)

Alter [Jahre]	Punktzahl
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
> 75	6

Tab. 2: Acute Physiology Score (APS) des APACHE-II Scores. AaDO₂ = alveoloarterielle Sauerstoffdruckdifferenz; PaO₂ = arterieller Sauerstoffpartialdruck; GCS = Glasgow Coma Scale

Physiologische Variable	0	1	2	3	4
Temperatur, rektal [°C]	36,0 - 38,4	34,0 - 35,9 oder 38,5 - 38,9	32,0 - 33,9	30,0 - 31,9 oder 39,0 - 40,9	≤ 29,9 oder ≥ 41,0
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	70 - 109		50 - 69 oder 110 - 129	130 - 159	≤ 49 oder ≥ 160
Herzfrequenz [min ⁻¹]	70 - 109		55 - 69 oder 110 - 139	40 - 54 oder 140 - 179	≤ 39 oder ≥ 180
Atemfrequenz [min ⁻¹]	12 - 24	10 - 11 oder 25 - 34	6 - 9	35 - 49	≤ 5 oder ≥ 50
Oxygenierung: AaDO ₂ oder PaO ₂ [mmHg]	AaDO ₂ < 200 oder PaO ₂ > 70	PaO ₂ 61 - 70	AaDO ₂ 200 - 349	AaDO ₂ 350 - 499 oder PaO ₂ 55 - 60	AaDO ₂ ≥ 500 oder PaO ₂ < 55
Arterieller pH-Wert	7,33 - 7,49	7,50 - 7,59	7,25 - 7,32	7,15 - 7,24 oder 7,60 - 7,69	< 7,15 oder ≥ 7,70
Natrium i.S. [mmol/l]	130 - 149	150 - 154	120 - 129 oder 155 - 159	111 - 119 oder 160 - 179	≤ 110 oder ≥ 180
Kalium i.S. [mmol/l]	3,5 - 5,4	3,0 - 3,4 oder 5,5 - 5,9	2,5 - 2,9	6,0 - 6,9	< 2,5 oder ≥ 7,0
Kreatinin i.S. [mg/100ml]*	0,6 - 1,4		< 0,6 oder 1,5 - 1,9	2,0 - 3,4	≥ 3,5
Hämatokrit [%]	30,0 - 45,9	46,0 - 49,9	20,0 - 29,9 oder 50,0 - 59,9		< 20,0 oder ≥ 60,0
Leukozytenzahl [Gpt/l]	3,0 - 14,9	15,0 - 19,9	1,0 - 2,9 oder 20,0 - 39,9		< 1 oder ≥ 40,0
Glasgow Coma Scale (GCS)	Punktzahl = 15 minus aktueller GCS				
Summe des APS					

* Verdopplung der Punktzahl bei akutem Nierenversagen

Für die Berechnung des *Acute Physiology Scores* werden jeweils die am weitesten von der Norm abweichenden Werte der einzelnen Organsysteme, z.B. höchster Kreatininwert oder niedrigster Blutdruck, bei der Punktvergabe zugrunde gelegt. Wie von Knaus et al. beschrieben, korrelieren die Punktwerte

mit der Mortalität (siehe Tab. 3): je größer die erreichte Punktzahl, desto höher das Mortalitätsrisiko. In dieser Studie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Mortalität auch in hohem Masse von der Grunderkrankung abhängt. Unter besonderer Berücksichtigung des Grundes der Krankenhausaufnahme (nicht-operativ chronisch krank, Notaufnahme oder elektiv postoperative Patienten) erfolgt deshalb zusätzlich eine Punktvergabe.

Tab. 3: Mortalitätsrate [%] gemäß APACHE II-Score (Knaus *et al.*)

Punktzahl	Nicht-operativ	Operativ
0 – 4	4	1
5 – 9	6	3
10 – 14	12	6
15 – 19	22	11
20 – 24	40	29
25 – 29	51	37
30 – 34	71	71
≥ 35	82	87

2.1.2 SAPS II-Score

Der *New Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) dient zur Mortalitätsabschätzung und wurde basierend auf einer großen europäisch-nordamerikanischen Multicenterstudie entwickelt (Le Gall *et al.* 1993). Der SAPS II-Score bedarf keiner Aufnahmediagnose, zumal diese in der klinischen Situation oftmals schwierig zu definiert werden kann, wie beispielsweise an dem gleichzeitigen Vorliegen von ARDS und bakterieller Peritonitis erkennbar ist. Die Ergebnisse der Studie von Le Gall *et al.* belegen, dass trotz einer vereinfachten Datenerhebung in diesem Scoring-System eine hohe Effektivität in Bezug auf die Risikoabschätzung besteht. Insgesamt beinhaltet der SAPS II-Score 17 zu erhebende Variablen: 12 physiologische Parameter, Alter, Aufnahmeart (elektive Operation, Notoperation, internistisch) und drei allgemeine Grunderkrankungen (metastasierendes Tumorleiden, AIDS, hämatologisches Malignom). Es werden je nach Parameter zwischen 0 und 26 Punkte vergeben. Der SAPS II-Score errechnet sich ebenfalls durch Addition der Einzelpunktwerte und es wird

mit Hilfe einer speziellen Formel die Abschätzung der Krankenhaussterblichkeit ermöglicht. Der SAPS II-Score wurde vom APACHE II-Score abgeleitet und beinhaltet im Wesentlichen dessen Kriterien.

2.1.3 SOFA-Score

Die Entwicklung des *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) Scores erfolgte weniger in der Absicht, bestehende Scoring-Systeme (APACHE, SAPS) zu ersetzen, sondern vielmehr um diese zu komplettieren. Während APACHE- und SAPS-Score auf die Abschätzung der Mortalität kritisch kranker Patienten abzielen, bewertet der SOFA-Score die Morbidität. Mit dem SOFA-Score wird eine Beschreibung der Komplikationssequenz bei kritisch kranken Patienten beabsichtigt (Vincent *et al.* 1996). Der SOFA-Score ist relativ einfach zu erheben und ermöglicht es, den Grad der Dysfunktion einzelner Organsysteme täglich neu zu bewerten (Moreno *et al.* 1999). Sowohl die an einem einzelnen Tag erreichte absolute Punktzahl als auch die Differenz zum Aufnahmewert erwies sich als prognostisch bedeutend. Im SOFA-Score wurde die Zahl der Organe bzw. Organsysteme auf sechs beschränkt. Für jedes einzelne Organsystem werden anhand organspezifischer Labor- bzw. Funktionsparameter zwischen 0 (normale Funktion) und 4 (deutlich eingeschränkte Funktion bzw. Einsatz eines Organersatzverfahrens) Punkte vergeben (siehe Tab. 4). Alle Organsysteme fließen zu gleichen Teilen in die Gesamtbewertung ein. Im Einzelnen werden die Organsysteme Niere, Leber, Lunge, zentrales Nervensystem, Herzkreislauf- und Gerinnungssystem in die Bewertung einbezogen. Sowohl der SAPS II- als auch der SOFA-Score verwenden den Oxygenierungsindex nach Horovitz zur Quantifizierung der pulmonalen Gasaustauschstörung (Horovitz *et al.* 1974). Die Berechnung dieses Oxygenierungsindex erfolgt durch Bildung des Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und inspiratorischem Sauerstoffanteil (FiO_2).

Vincent *et al.* konnten zeigen, dass eine Zunahme des Score-Werte für jedes einzelne Organsystem mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist (Vincent *et al.* 1996). Der SOFA-Score konnte zwei Jahre später an einer großen Patientenzahl validiert werden (Vincent *et al.* 1998). Bei traumatologischen Patienten erwies sich die regelmäßige und wiederholte Anwendung des SOFA-Scores als hilfreich im Hinblick auf die Zuordnung von Patienten zu Hochrisikogruppen und

zur Risikoabschätzung in Bezug auf einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation (Antonelli *et al.* 1999). Aus dem Bereich der kardiologisch internistischen Intensivmedizin konnten Janssens *et al.* zeigen, dass der SOFA-Score am Tag 1 der Intensivbehandlung eine zuverlässigere Aussage zur Prognose zuließ als der SAPS II-Score (Janssens *et al.* 2000a).

Die Bedeutung des SOFA-Scores wurde nach zahlreichen Untersuchungen und Anwendung bei anderen, primär nicht septischen Krankheitsbildern zu *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)-Score geändert.

Tab. 4: *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA)-Score. *Dosierungen der Katecholamine in [µg/kg/min]

Organsystem	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ [mmHg]	< 400	< 300	maschinelle Beatmung, < 200	< 100
Gerinnung Thrombozyten [Gpt/l]	< 150	< 100	< 50	< 20
Leber Bilirubin [µmol/l]	20 – 32	33 – 101	102 – 204	> 204
Herz-Kreislauf Hypotension	MAD < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 Dobutamin	Dopamin > 5 Adrenalin ≤ 0,1 Noradrenalin ≤ 0,1	Dopamin > 15 Adrenalin > 0,1 Noradrenalin > 0,1
ZNS Glasgow Coma Scale	13 – 14	10 – 12	6 – 9	< 6
Niere Kreatinin [µmol/l] bzw. [Urinmenge/d]	110 – 170	171 – 299	300 – 440 bzw. < 500 ml/d	> 440 bzw. < 200 ml/d

2.2 Indikatordilutionsverfahren

Ein wesentliches Ziel in der Behandlung kritisch kranker Patienten stellt die Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Organdurchblutung und –funktion dar. Der Optimierung des Volumenstatus kommt eine besondere klinische Bedeutung zu, da eine adäquate kardiale Vorlast für ein ausreichendes Herzzeitvolumen, eine wesentliche Determinante des globalen Sauerstoffangebotes, notwendig ist (Bone *et al.* 1992). Die Volumentherapie bei kritisch kranken Pati

enten birgt jedoch häufig das Risiko der Entwicklung eines Lungenödems, insbesondere im Rahmen einer Sepsis mit einem *capillary leakage syndrome* (Meier-Hellmann *et al.* 1999, Hill *et al.* 1980). Somit wird die Steuerung einer adäquaten Volumentherapie oft zum Balanceakt zwischen der Aufrechterhaltung eines ausreichenden intravasalen Volumens mit adäquater kardialer Vorlast und der Vermeidung eines Lungenödems. Das bis heute klinisch am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens (HZV) ist die pulmonalarterielle Thermodilution mit Hilfe des Pulmonalarterienkatheters (Harke 1999). Der Pulmonalarterienkatheter (PAK) wurde Anfang der siebziger Jahre von Swan und Ganz klinisch eingeführt und beruht auf der Einschwemmung in die Lungenstrombahn über das rechte Herz (Swan *et al.* 1970). Für das erweiterte hämodynamische Monitoring bei kritisch Kranken treten neben dem Pulmonalarterienkatheter und der Echokardiographie in letzter Zeit zunehmend die transpulmonalen Indikator dilutionsverfahren in den Vordergrund (Hoeft 1995, von Spiegel & Hoeft 1998).

2.2.1 Transkardiopulmonale Indikator dilution

Das Indikator dilutionsprinzip allgemein beruht darauf, dass ein löslicher Indikator in die Zirkulation eingebracht wird und der entsprechende Konzentrationskurvenverlauf des Indikators an einem stromabwärts gelegenen Messort aufgezeichnet wird. Nach Erreichen einer maximalen Indikatorkonzentration findet sich anschliessend durch zunehmende Verdünnung in Abhängigkeit vom Fluss, der Entfernung vom Injektionsort und der Zeit ein weniger steiler, typischerweise monoexponentieller Abfall der Indikatorkonzentration. Aus den genannten Verteilungsphänomenen resultiert eine typische Indikator dilutionskurve (siehe Abb. 1). Sollte der Indikator nach der ersten Passage am Messort nicht vollständig aus dem Blut entfernt worden sein, so zeigen sich typischerweise ein oder weitere kleinere Konzentrationsgipfel als das Ergebnis einer Rezirkulation des Indikators. Das Indikator dilutionsprinzip stellt das klinische Verfahren zur Messung des Herzzeitvolumens (HZV) dar. Für die Berechnung von HZV und mittlerer Durchgangszeit des Indikators (mean transit time, mtt) ist es notwendig, nur den Kurvenabschnitt der ersten Indikator passage zu erfassen. Durch Extrapolation des abfallenden Schenkels der Indikator dilutionskurve lassen sich

Rezirkulationsphänomene mathematisch eliminieren, und die sog. Primärkurve bestimmen:

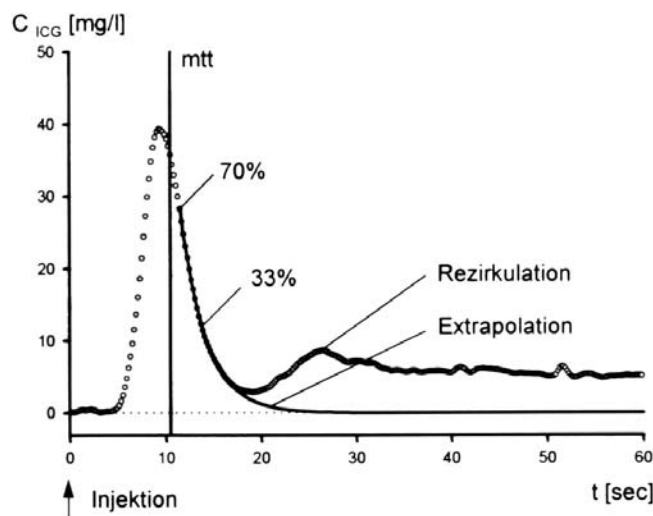


Abb. 1: Indikatordilutionskurve. C_{ind} = Indikatorkonzentration, mtt = mittlere Durchgangszeit.

Das Prinzip der Thermodilution findet klinische Anwendung beim Pulmona-
arterienkatheter im Rahmen der Messung des HZV (Swan *et al.* 1970). Hierzu
wird zentralvenös ein Bolus kalter Kochsalzlösung injiziert und die resultierende
Temperaturveränderung über die Zeit in der Arteria pulmonalis mittels eines in
der Katheterspitze integrierten Thermistors aufgezeichnet.

Im Gegensatz zur klassischen pulmonalarteriellen Indikatordilution mit Hilfe
des PAK wird bei den transkardiopulmonalen Indikatorverdünnungsverfahren
der Konzentrationsverlauf eines zentralvenös injizierten löslichen Indikators
nicht pulmonalarteriell sondern im arteriellen Gefäßsystem („transpulmonal“)
aufgezeichnet. Während beim PAK die resultierende Temperaturänderung an
der Katheterspitze in der Pulmonalarterie aufgezeichnet wird, beinhaltet die
transkardiopulmonale Thermodilution die Passage der Lungenstrombahn und
des linken Herzens und die Detektion der Temperaturänderung findet in der
infradiaphragmalen Aorta statt. Die transkardiopulmonale erscheint im Vergleich
zur pulmonalarteriellen Thermodilutionskurve typischerweise zeitlich später, ist
mit einer geringeren maximalen Temperaturdifferenz verbunden und die beste-
henden Temperaturänderungen sind über einen längeren Zeitraum nachweis

bar. Die Analyse der transkardiopulmonalen Thermodilutionskurve kann allerdings analog der pulmonalarteriellen Thermodilutionskurve zur Berechnung des HZV herangezogen werden. Wie eine Reihe von experimentellen und klinischen Studien gezeigt hat, ermöglicht die transkardiopulmonale Thermodilution eine zuverlässige Bestimmung des HZV. Verglichen mit dem PAK ist diese Methode weniger invasiv und verfügt über eine gute Übereinstimmung der HZV-Messung im Vergleich zum PAK (von Spiegel *et al.* 1996, von Spiegel & Hoeft 1998, Sakka *et al.* 1999).

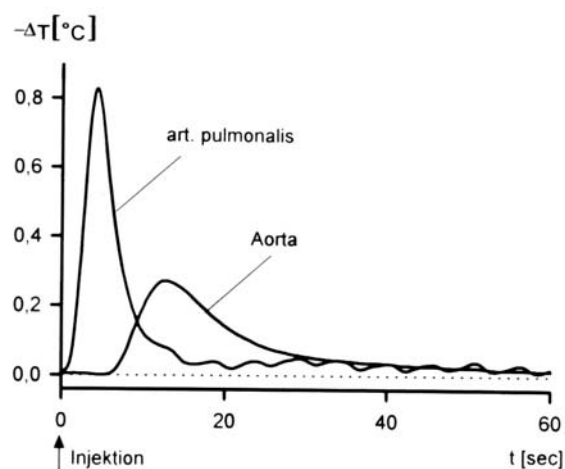


Abb. 2: Pulmonalarterielle und transpulmonale (aortale) Thermodilutionskurve

Eine Erweiterung der transkardiopulmonalen Thermodilution stellt das sog. Doppelindikatoreddilutionsverfahren dar, welches auf der simultanen Injektion eines diffusiblen („Kälte“) und eines nicht diffusiblen (Farbstoff) Indikators beruht. Für das Doppelindikatoreddilutionsverfahren wird in der Praxis eine auf 0 - 6°C gekühlte Indozyaningrün (ICG)-Lösung verwendet. Während der Passage durch die zentrale Zirkulation äquilibriert sich der Indikator „Kälte“ (negative Wärme) durch Wärmediffusion und Konvektion mit dem Intra- und Extravasalraum. Im Gegensatz dazu bleibt die Verteilung des Farbstoffes ICG aufgrund seiner Bindung an Plasmaproteine auf den Intravasalraum beschränkt. Zusätzlich zum Temperaturverlauf wird also der Farbstoffkonzentrationsverlauf in der infradiaphragmalen Aorta gemessen und über entsprechende Messverstärker zur adäquaten Verarbeitung weitergeleitet. Aufgrund der charakteristischen Eigen

schaften von „Kälte“ und Farbstoff lassen sich unterschiedliche Verteilungsvolumina für beide Indikatoren bestimmen. Mit Hilfe der transkardiopulmonalen Thermodilution lässt sich das intrathorakale Thermovolumen (TTV) berechnen. Analog kann aus der Farbstoffdilutionskurve das sog. intrathorakale Blutvolumen (ITBV) bestimmt werden. Bildet man die Differenz zwischen ITTV und ITBV erhält man den „Mehrverteilungsraum“ der Kälte, welcher als extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) bezeichnet wird.

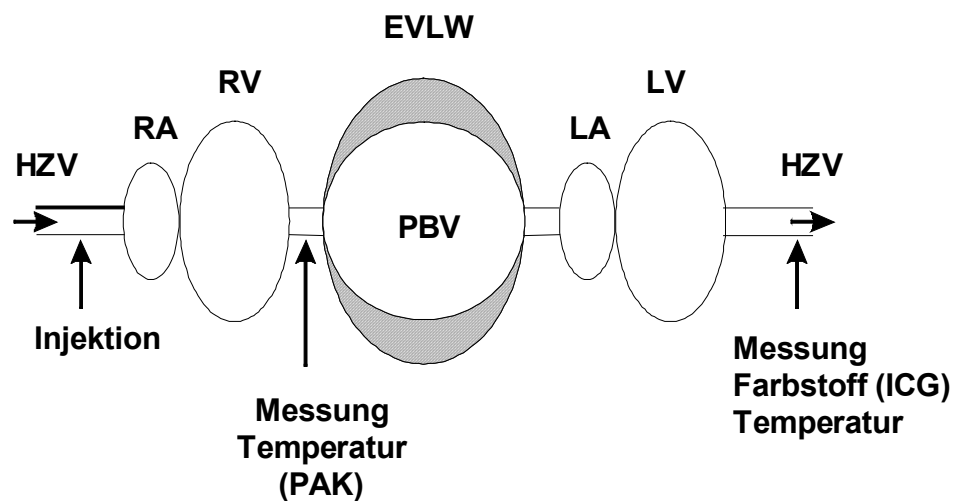


Abb. 3: Schematische Darstellung der zentralen Zirkulation. RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, PBV = pulmonales Blutvolumen, HZV = Herzzeitvolumen, EVLW = extravaskuläres Lungenwasser. Die schraffierte Fläche (EVLW) stellt den zusätzlichen Verteilungsraum der „Kälte“ im Vergleich zum Farbstoff Indozyanin grün (ICG) dar: $EVLW = ITTV - ITBV$

Die Aufzeichnung der Farbstoff- und Temperaturverdünnungskurven erfolgt mit Hilfe eines Faseroptik-Thermistor-Katheters, in dem neben einem Thermistor zur Temperaturmessung eine Faseroptik zur photometrischen Quantifizierung der ICG-Konzentration integriert ist. Die Anwendung erfordert keinen Herzkatheterismus wie beim Pulmonalarterienkatheter. In der Praxis erfolgt die Anlage einer arteriellen Schleuse, üblicherweise in der A. femoralis, über die ein flexibles Kathetersystem bis in die abdominelle Aorta vorgeschoben wird. Das transkardiopulmonale Thermodilutions- und insbesondere das Doppelindikatordilutionsverfahren liefern verschiedene hämodynamische Variablen für das Monitoring und die Therapiesteuerung in der Klinik (siehe Tab. 5).

Tab. 5: Parameter der transkardiopulmonalen Doppelindikator-dilutionsverfahren

Kreislaufvariable	Abkürzung	Normbereich
Herzindex	HI	2,5 - 4,3 [l/min/m ²]
Globaler enddiastolischer Volumenindex	GEDVI	600 - 750 [ml/m ²]
Intrathorakaler Blutvolumenindex	ITBVI	800 - 1000 [ml/m ²]
Pulmonaler Blutvolumenindex	PBVI	250 - 300 [ml/m ²]
Extravaskulärer Lungenwasserindex	EVLWI	< 7 [ml/kg]
Totaler Blutvolumenindex	TBVI	2200 - 2800 [ml/m ²]

2.2.2 Herzzeitvolumen

Die Messung des Herzzeitvolumens anhand der transkardiopulmonalen Thermodilution basiert, ähnlich der pulmonalarteriellen Thermodilution mittels PAK, auf dem Indikator „Kälte“. Die Erfassung des Temperaturkurvenverlaufs erfolgt in der Regel in der Aorta abdominalis. Für die jeweilige Messung wird der gekühlte Farbstoff ICG bzw. 0,9 %ige NaCl-Lösung als Bolus zentralvenös injiziert und stromabwärts eine Temperatur-Zeit-Kurve aufgezeichnet. Die Berechnung des HZV erfolgt, wie auch bei anderen Thermodilutionsverfahren, nach der Stewart-Hamilton-Methode:

$$(1) \quad m_0 = (T_{Blut} - T_{Inj}) \cdot V_{Inj} \cdot k_{spez},$$

wobei m_0 die applizierte Kältemenge, V_{Inj} das Injektatvolumen, V_{Tot} das totale Blutvolumen, T_{Blut} die Bluttemperatur und T_{Inj} die Injektattemperatur ist (Hoeft 1995b).

Die spezifische Konstante (k_{spez}) ist vom Hämatokrit (Hkt) abhängig und beträgt bei einem Hkt von 40 % für ICG und 0,9 %ige NaCl - Lösung ca. 1,1. Das Herzzeitvolumen (HZV) ergibt sich nach dem Stewart-Hamilton-Verfahren aus der applizierten Kältemenge (m_0) und der Fläche unter der Thermodilutionskurve. Da auch bei den Thermodilutionsverfahren eine Rezirkulation des Indikators auftreten kann, bedarf es zur Bestimmung der Fläche unter der Primärkurve einer mathematischen Extrapolation und Integralbildung. Das HZV lässt sich wie folgt berechnen:

$$(2) \quad HZV = \frac{m_0}{\int -\Delta T(t) dt}.$$

Für die Genauigkeit jeglicher Thermodilutionsverfahren zur HZV-Messung müssen mögliche Fehlerquellen wie spontane Temperaturschwankungen der Bluttemperatur, extra- und intrakorporale Indikatorverluste und Temperaturdrift während der Messung berücksichtigt bzw. ausgeschlossen werden.

2.2.3 Intrathorakales Blutvolumen

Das intrathorakale Blutvolumen (ITBV) umfasst das Volumen der vier Herzhöhlen sowie der Lungenstrombahn (pulmonales Blutvolumen, PBV). Es entspricht dem Volumen zwischen dem Injektionsort in der oberen Hohlvene und dem Messort in der Aorta abdominalis. Das ITBV wird durch Multiplikation des HZV mit der mittleren Durchgangszeit des Farbstoffs (engl. *mean transit time*, mtt) zwischen Injektions- und Messort berechnet. Das HZV wird aus der transpulmonalen Thermodilutionskurve abgeleitet. Die mtt_{ICG} wird nach mathematischer Integralbildung aus der aortalen ICG-Kurve bestimmt. Das ITBV berechnet sich wie folgt:

$$(3) \quad ITBV = HZV \cdot mtt_{ICG}.$$

2.2.4 Extravaskuläres Lungenwasser

Analog zur Messung des Verteilungsvolumens des Farbstoffes ICG kann das Verteilungsvolumen des Indikators „Kälte“ aus der aortalen Thermodilutionskurve bestimmt werden. Die Wärmekapazität von Wasser und z.B. ödematös veränderten Lungenabschnitten erhöht sich mit steigendem Wassergehalt. Die applizierte Kälte im intravasalen Kompartiment äquilibriert sich mit der Temperatur im intra- bzw. extravasalen Teil des Lungenkreislaufs, d.h. sie erfasst wasserhaltigen Räume zwischen dem Injektions- und Messort. Das Verteilungsvolumen der Kälte lässt sich somit zur Berechnung des intrathorakalen Thervolumens (VD_{Thermo}) heranziehen.

$$(4) \quad VD_{Thermo} = HZV \cdot mtt_{Thermo}$$

Die Differenz zwischen dem Verteilungsvolumen der „Kälte“ (VD_{Thermo}) und dem intravasalen Volumen, d.h. dem Verteilungsvolumen des Farbstoffes ICG (VD_{ICG}) beschreibt das zusätzliche thermoakzessible Volumen. Dieser „Mehrverteilungsraum“ des Indikators „Kälte“ im Vergleich zum Farbstoff ICG wird als extravaskuläres Lungenwasser (EVLW) bezeichnet.

$$(5) \quad EVLW = VD_{Thermo} - VD_{ICG}$$

Klinisch wird das EVLW auf das individuelle Körpergewicht bezogen und beträgt normalerweise ca. 3 - 4 ml/kg KG. Als pathologisch werden Werte ab ca. 6 - 7 ml/kg KG angesehen. In extremen Fällen, z.B. bei Patienten mit ARDS, können Werte bis zu 40 ml/kg KG gemessen werden.

2.2.5 Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate

Bei dem Farbstoff Indozyaningrün (ICG), der seit mehr als 40 Jahren medizinisch genutzt wird, handelt es sich um ein wasserlösliches Trikarbozyanin. Nach intravenöser Injektion wird ICG rasch und vollständig an Proteine (überwiegend α_1 -Lipoproteine und Albumin) gebunden. ICG wird nicht metabolisiert, nahezu ausschließlich durch die Leber eliminiert und unterliegt keinem enterohepatischen Kreislauf. Die Elimination des ICG wird bestimmt durch Leberdurchblutung, hepatozelluläre Aufnahme und biliäre Exkretion. Die physiologische Extraktionsrate bei einer Leberpassage beträgt ca. 70 – 80 % (Paumgartner 1975). Die Plasmahalbwertszeit bei einer Injektionsdosis von 0,1 - 0,3 mg/kg KG beträgt ca. 8 min, bei gesunden Probanden ist die maximale Konzentration in der Galle nach ca. 90 bis 120 min messbar. Die fluoreszierenden und stark infrarot-absorbierenden Eigenschaften des ICG ermöglichen die photometrische Bestimmung der Farbstoffkonzentration. Das typische Absorptionsmaximum für ICG liegt bei einer Wellenlänge von 805 nm. Die Elimination des ICG aus dem Blut erfolgt gemäß einer Kinetik 1. Ordnung:

$$(6) \quad c(t) = \alpha \cdot e^{-kt}.$$

Nach monologarithmischer Transformation beschreibt der Kurvenabfall eine fallende Gerade, deren negative Steigung als sog. k-Wert bezeichnet wird. Die Eliminationsrate ist der fraktionellen ICG-Clearance gleichzusetzen. Klinisch wird die ICG-Elimination vereinfacht als prozentuale Änderung der Konzentration zum Zeitpunkt t_0 (= 100 %) angegeben (engl. *indocyanine-green plasma disappearance rate*, ICG-PDR). Als Normwert für die ICG-PDR wird ein Wert von >18 %/min betrachtet.

Der Farbstoff ICG ist im allgemeinen sehr gut verträglich. Allergische Reaktionen wurden mit einer Häufigkeit von 1 : 40.000 beschrieben. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich hierbei um idiosynkratische und pseudoallergische Reaktionen auf, wobei Patienten im Endstadium der chronischen Niereninsuffizienz das größte Risiko zu haben scheinen (Benya *et al.* 1989).

3. Ziel der Studie

Das Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es zu untersuchen, ob die mit Hilfe des transkardiopulmonalen Doppelindikatordilutionsverfahrens erfassbaren Parameter der Lungen- (extravaskuläres Lungenwasser) und Leberfunktion (Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate) eine höhere prognostische Aussagekraft bei kritisch kranken Patienten aufweisen als die bisher zur Beschreibung dieser Organfunktionen etablierten Parameter Oxygenierungsindex nach Horovitz bzw. Bilirubin. Ein weiterer Aspekt der Untersuchung beinhaltete den Vergleich der prognostischen Wertigkeit von derzeit etablierten Scoring-Systemen (SAPS II-, APACHE II- und SOFA-Score) und den modernen Organfunktionsparametern. Schließlich wurde der prognostische Stellenwert von EVLW und ICG-PDR in bestimmten Patientengruppen (Sepsis bzw. Nicht-Sepsis) überprüft.

4. Patienten und Methoden

4.1 Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 370 Intensivpatienten erfasst, welche im Zeitraum von 1996 bis 1999 auf der Intensivtherapiestation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt und mit Hilfe des transkardiopulmonalen Doppelindikatordilutionsverfahrens (TPID) überwacht wurden. Die Indikation für ein erweitertes hämodynamische Monitoring mittels TPID wurde gestellt, wenn eines der nachfolgend genannten Organdysfunktionskriterien erfüllt war: Noradrenalinbedarf $> 0,1 \mu\text{g/kg/min}$; Urinausscheidung $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für 2 h; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg}$ bzw. Serumbilirubin $> 34 \mu\text{mol/l}$.

Für die statistische Auswertung dienten letztlich die Daten von 178 Patienten (65 weiblich und 113 männlich), bei denen die entsprechenden Messwerte des transkardiopulmonalen Doppelindikatorverfahrens innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation erhoben worden waren. Alle Patienten, bei denen das erste erweiterte hämodynamische Profil zu einem späteren Zeitpunkt erhoben wurde, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Die Aufnahmediagnosen waren Sepsis / septischer Schock (entsprechend den ACCP/SCCM-Kriterien (Bone *et al.* 1992, ACCP/SCCM 1992)) ($n = 101$), ARDS ($n = 14$), Schädel-Hirn-Trauma ($n = 11$), intrakranielle Blutung ($n = 16$), hämorrhagischer Schock ($n = 34$) und kardiogener Schock ($n = 2$). Alle Patienten erhielten im Rahmen ihrer klinischen Standardversorgung einen zentralvenösen Katheter (dreilumiger zentraler Venenkatheter, Certofix[®] Trio, Braun, Melsungen).

Alle Patienten waren sediert, intubiert und wurden mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) kontrolliert maschinell beatmet (Siemens Servo[®] 900C, Solna, Schweden). Zur Analgosedierung wurden Fentanyl ($0,4 - 0,6 \text{ mg/h}$) und Dehydrobenzperidol ($5 - 7,5 \text{ mg/h}$) verabreicht. Falls notwendig, erhielten die Patienten zusätzlich Midazolam in einer Dosierung von maximal 15 mg/h .

4.2 Methoden und Datengewinnung

Für das erweiterte hämodynamische Monitoring mit Hilfe der TPID war bei den Patienten ein aortaler 4F-Fiberoptik-Thermistor-Katheter (Pulsiocath® 4F PV 2024L, Pulsion Medical Systems AG, München) platziert worden, der über eine femoralarterielle 5F-Schleuse bis in die infradiaphragmale Aorta vorgeschoben wurde. Die Berechnung der verschiedenen Kreislauf- und Organfunktionsvariablen erfolgte mit Hilfe eines Computer-Systems (COLD-Z021®, Pulsion Medical Systems AG, München).

Im Rahmen einer Kreislaufmessung wurden in Abhängigkeit vom Körpergewicht jeweils 15 - 17 ml einer auf 0 - 6°C gekühlten ICG-Lösung (Konzentration 2 mg/ml) verabreicht, d.h. jeder Patient erhielt pro Injektion 30 - 34 mg Indozyanin grün (Pulsion Medical Systems AG, München). Die zentralvenöse Injektion erfolgte manuell und unabhängig vom Atemzyklus. Zur Verifizierung der Messergebnisse diente eine Überprüfung der HZV-Bestimmung mit Hilfe der transkardiopulmonalen Thermodilution, d.h. es erfolgte im Anschluss an die Injektion des gekühlten Farbstoffes jeweils eine zweimalige Bolusinjektion einer 0 - 6°C kalten 0,9%igen NaCl-Lösung. Dabei flossen nur Messungen in die Analyse ein, deren Kontrolle um weniger als 15% variierte. Pro Patient waren mindestens zwei Messungen in 24 Stunden obligatorisch.

4.3 Scores

Die Scores APACHE II, SAPS II und SOFA (siehe Abschnitt 2.1) wurden für den Zeitraum der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation ermittelt. Die Bestimmung von Thrombozyten, Bilirubin, Kreatinin und anderer für die Berechnung der Scores erforderliche Laborparameter erfolgte im Rahmen des täglichen Routinelabors um 7:00 Uhr morgens. Die Bestimmung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) wurde in variablen Zeitabständen jeweils auf der Intensivtherapiestation mit Hilfe eines Blutgasanalyzers (Radiometer System 625®, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt. Die Zuordnung der Patienten zu Diagnosegruppen erfolgte retrospektiv unter Zuhilfenahme der Stationsunterlagen.

4.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel[®] 2000 für Windows elektronisch erfasst und verarbeitet. Die deskriptive Darstellung der einzelnen Organfunktionsvariablen in den Subgruppen (Überlebende versus Nicht-Überlebende bzw. Sepsis versus Nicht-Sepsis) erfolgte als Boxplot und der statistische Vergleich mit Hilfe des Wilcoxon-Tests. Zum Vergleich zwischen den Subgruppen diente der Mann-Whitney-U-Test (Programm SPSS[®] für Windows, Version 8.0). Die Darstellung der Boxplots erfolgte mit dem Programm Microcal Origin[®] für Windows (Version 6.0).

Zum Vergleich der prognostischen Eigenschaften der einzelnen Organfunktionsvariablen bzw. -Scores wurde eine sog. *Receiver Operating Characteristics* (ROC) benutzt. Die ROC-Statistik ermöglicht den statistischen Vergleich und die graphische Darstellung zwischen der richtig-positiven und falsch-positiven Rate eines diagnostischen Tests für die einzelnen Meßergebnisse. ROC-Kurven beschreiben gleichzeitig die Sensitivität und Spezifität eines Test in Bezug auf ein unabhängiges Merkmal. Da üblicherweise auf der y-Achse „1-Spezifität“ aufgetragen wird, gilt generell: je enger eine ROC-Kurve dem linken und oberen Rand der Fläche folgt, umso genauer ist der Test. Umgekehrt gilt, dass ein Test umso ungenauer ist, je näher die Kurve an der 45°-Diagonale der ROC-Fläche liegt. Die Fläche unter der ROC-Kurve (engl. *area under the curve*, AUC) dient als Maß der Genauigkeit, d.h. je größer die entsprechende umschriebene Fläche ist, desto größer ist die Genauigkeit des Tests. Einen charakteristischen Punkt der ROC-Kurve stellt der sog. Trennwert dar. Er unterscheidet zwischen zwei möglichen Testergebnissen (positiv bzw. negativ), verbunden mit einem minimalen Anteil falsch-negativer bzw. falsch-positiver Ergebnisse. ROC-Statistiken werden weitläufig benutzt, um Sensitivität und Spezifität eines Tests im Hinblick auf eine bestimmte Variable, wie z.B. Überleben, zu bewerten. Für die Berechnung und den Vergleich verschiedener ROC-Kurven wurde die Software MedCalc[®] (Mariakerke, Belgien) verwendet.

Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

5. Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der 178 Patienten (83 Überlebende, 95 Nicht-Überlebende) betrug 53 ± 19 (Median 56) Jahre. Der jüngste Patient war 9, der älteste 88 Jahre alt. Die Dauer der Intensivtherapie betrug 19 ± 19 (Median 13, Wertebereich 1 - 127) Tage. Im Mittel betrug die Dauer des erweiterten hämodynamischen Monitorings mit Hilfe des transkardiopulmonalen Doppelindikatorverfahrens 8 ± 7 (Median 6) Tage.

In der Gesamtpopulation betrugen der Horovitz-Index $183,2 \pm 106,1$ (Median 155,2) mmHg, der EVLWI $10,4 \pm 6,7$ (Median 8,1) ml/kg, das Bilirubin $48,8 \pm 51,7$ (Median 36,2) $\mu\text{mol/l}$ und die ICG-PDR im Mittel $17,9 \pm 9,6$ (Median 16,6) %/min. Der SOFA-Score betrug 14 ± 3 (Median 14; Wertebereich 5 - 21), der SAPS II-Score 73 ± 17 (Median 71; Wertebereich 40 - 116) und der APACHE II-Score 31 ± 6 (Median 30; Wertebereich 14 - 48).

Die demographischen Daten der Patienten beider Subgruppen (Überlebende vs. Nicht-Überlebende) sind in der Tab. 6 zusammengefaßt.

Tab. 6: Demographische Daten. Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung. ARDS = Acute respiratory distress syndrome, SHT = Schädel-Hirn-Trauma, ICB = Intrakranielle Blutung, TPID = Transkardiopulmonales Indikatorilutionsverfahren; * $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test)

	Überlebende (n = 83)	Nicht-Überlebende (n = 95)
Weiblich/männlich, n	34 / 49	31 / 64
Alter [Jahre]	48 ± 19	58 ± 17 *
Sepsis, n	29	72
ARDS, n	9	5
SHT, n	9	2
ICB, n	13	3
Hämorrhagischer Schock, n	22	12
Kardiogener Schock, n	1	1
TPID- Monitoring [Tage]	6 ± 4	9 ± 9 *
Intensivtherapiedauer [Tage]	22 ± 18	15 ± 19 *

In beiden Subpopulationen war der prozentuale Anteil männlicher Patienten höher (Überlebende 58,3 % vs. Nicht-Überlebende 67,4 %) als der weiblicher Patienten (41,7 % vs. 32,6 %). Die Überlebenden waren im Durchschnitt ca. 10 Jahre jünger als die Nicht-Überlebenden (Mittelwert 48 ± 19 ; Median 51 vs. 58 ± 17 ; Median 60 Jahre). Während in der Gruppe der Überlebenden hauptsächlich andere Erkrankungen zur Aufnahme auf der Intensivtherapiestation führten (60 %), war dies in der Gruppe der Nicht-Überlebenden die Diagnose „Sepsis“ (72,3 %). Im Mittel wurde das erweiterte hämodynamische Monitoring bei Nicht-Überlebenden drei Tage länger durchgeführt (Überlebende 6 ± 4 ; Median 6 vs. Nicht-Überlebende 9 ± 9 ; Median 7). Hingegen war die durchschnittliche Intensivbehandlungsdauer der Nicht-Überlebenden um ca. 7 Tage kürzer als die der Überlebenden (15 ± 19 ; Median 10 vs. 22 ± 18 ; Median 18).

Die Organfunktionsvariablen und die intensivmedizinischen Scores für die Subgruppen Überlebende bzw. Nicht-Überlebende sind in der Tab. 7 dargestellt. Der Horovitz-Index war signifikant höher bei den Überlebenden ($223,3 \pm 120,1$; Median 205,3 vs. $148,2 \pm 77,2$; Median 131,7 mmHg). Der EVLWI war bei Überlebenden im Mittel niedriger als bei Nicht-Überlebenden ($9,0 \pm 5,7$; Median 7,2 vs. $11,5 \pm 7,2$; Median 9,2 ml/kg). Die Überlebenden wiesen im Mittel eine höhere ICG-PDR auf als Nicht-Überlebende ($22,2 \pm 8,9$; Median 22,5 vs. $14,1 \pm 8,5$; Median 12,7 %/min). Bei Überlebenden lag ein signifikant niedrigeres Bilirubin vor als bei Nicht-Überlebenden ($33,6 \pm 21,8$; Median 28,0 vs. $62,1 \pm 65,1$; Median 42,4 $\mu\text{mol/l}$). Für die Leberfunktionsparameter ICG-PDR und Bilirubin bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (jeweils $p = 0,0001$). Auch für die Lungenfunktionsparameter EVLWI und Horovitz-Index konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen nachgewiesen werden ($p = 0,0012$, $p = 0,0001$). Für sämtliche erhobenen Scores wurden in der Gruppe der Nicht-Überlebenden höhere Durchschnitts- und Maximalwerte bestimmt. Der SAPS II-Score betrug bei Überlebenden 65 ± 13 (Median 61, Wertebereich 40 - 108) und bei Nicht-Überlebenden 80 ± 16 (Median 82; Wertebereich 45 - 116). Der APACHE II-Score bei Überlebenden war 29 ± 5 (Median 28) und bei Nicht-Überlebenden 32 ± 6 (Median 32). Für den SOFA-Score wurde ein Punktwert von 13 ± 2 (Median 13) bzw. 15 ± 3 (Median 15) ermittelt.

Tab. 7: Scores und Organfunktionsvariablen. Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung. * $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test)

	Überlebende (n=83)	Nicht-Überlebende (n=95)
SAPS II-Score	65 \pm 13	80 \pm 16 *
APACHE II-Score	29 \pm 5	32 \pm 6 *
SOFA-Score	13 \pm 2	15 \pm 3 *
Horovitz-Index [mmHg]	223,3 \pm 120,1	148,2 \pm 77,2 *
EVLWI [ml/kg]	9,0 \pm 5,7	11,5 \pm 7,2 *
Bilirubin [μ mol/l]	33,6 \pm 21,8	62,1 \pm 65,1 *
ICG-PDR [%/min]	22,2 \pm 8,9	14,1 \pm 8,5 *

5.1 Lungenfunktion: Horovitz-Index versus extravaskuläres Lungenwasser

Der Oxygenierungsindex nach Horovitz war in der Gruppe der Überlebenden signifikant höher als bei Nicht-Überlebenden (Mittelwert 148,2 \pm 77,2; Median 131,7 vs. Mittelwert 223,3 \pm 120,1; Median 205,3 mmHg) ($p = 0,0001$) (siehe Abb. 5). Der Wertebereich betrug 17,5 - 400,5 mmHg bei den Nicht-Überlebenden und 57,2 - 628,7 mmHg bei den Überlebenden. Im Hinblick auf die prognostischen Eigenschaften liess sich mit Hilfe der ROC-Statistik eine AUC von 0,702 berechnen (Trennwert 179,2 mmHg) (siehe Abb. 7).

Der extravaskuläre Lungenwasserindex (EVLWI) war bei Nicht-Überlebenden signifikant größer als bei den Überlebenden (Mittelwert 11,5 \pm 7,2; Median 9,2 vs. Mittelwert 9,0 \pm 5,7; Median 7,2 ml/kg) ($p = 0,001$) (siehe Abb. 6). Der Wertebereich betrug 3,6 - 44,0 ml/kg bei den Nicht-Überlebenden und 2,5 - 28,7 ml/kg bei den Überlebenden. Die ROC-Statistik erbrachte eine AUC von 0,641 (Trennwert 9,1 ml/kg) (siehe Abb. 7). Im Vergleich der beiden Lungenfunktionsparameter zeigte sich eine tendenziell größere AUC für den Horovitz-Index ($p = 0,18$).

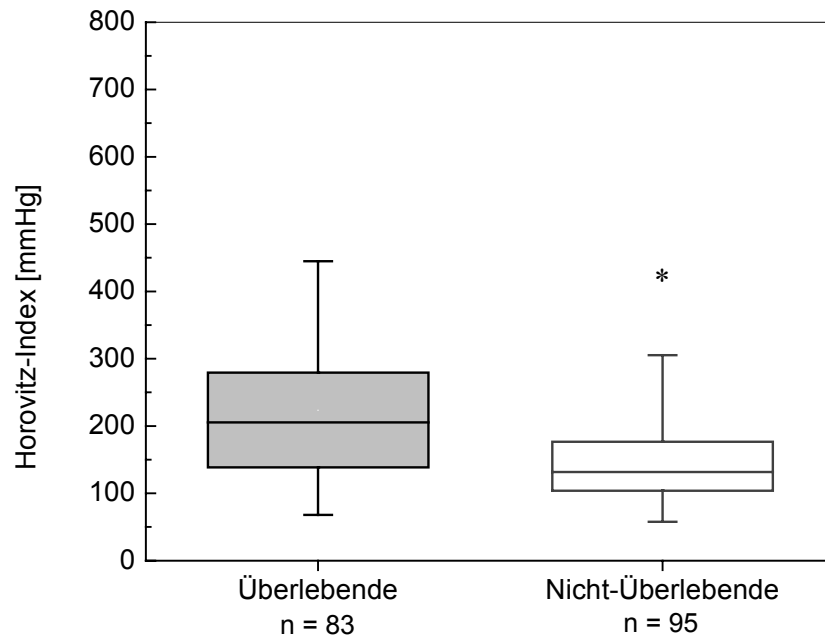


Abb. 5: Boxplot-Darstellung für den Horovitz-Index [mmHg] (Überlebende vs. Nicht-Überlebende). Der Median ist als Linie markiert, die Box umfaßt 2 Quartilen. * $p < 0,05$

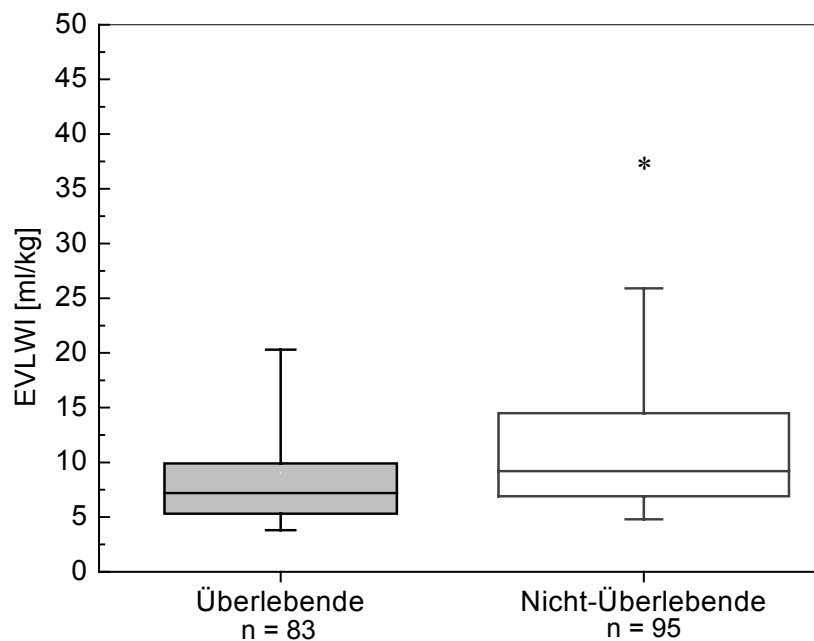


Abb. 6: Boxplot-Darstellung für den extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) [ml/kg] (Überlebende vs. Nicht-Überlebende). Der Median ist als Linie markiert, die Box umfaßt 2 Quartilen. * $p < 0,05$

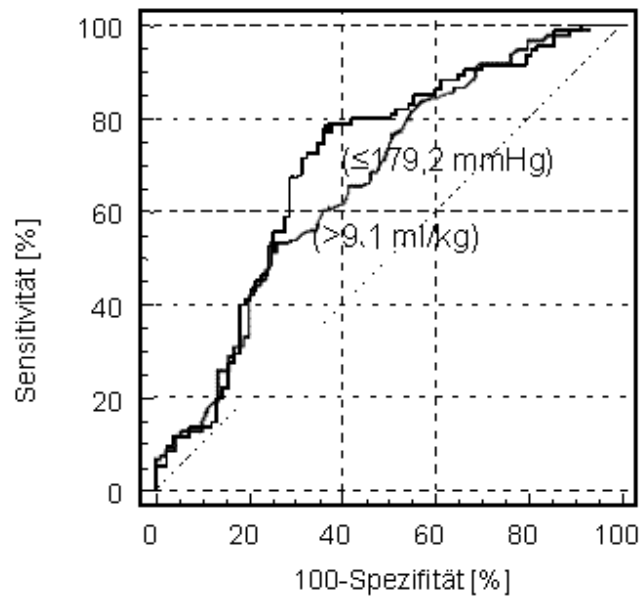


Abb. 7: ROC-Kurve für den Horowitz-Index [mmHg] in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben (gestrichelt). Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,702. ROC-Statistik für den extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) [ml/kg] in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben (durchgezogen). Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,641.

5.2 Leberfunktion: Bilirubin versus ICG-Plasmaverschwinderate

Das Bilirubin war bei den Nicht-Überlebenden signifikant höher als bei den Überlebenden (Mittelwert $62,1 \pm 65,1$; Median 42,4 vs. Mittelwert $33,6 \pm 21,8$; Median 28,0 $\mu\text{mol/l}$) ($p = 0,0001$). Der niedrigste bzw. höchste Wert war in der Gruppe der Nicht-Überlebenden höher (Minimum 12,6; Maximum 440,0; vs. Minimum 6,1; Maximum 118,1 $\mu\text{mol/l}$) (siehe Abb. 8). Die ROC-Statistik zur Bewertung der prognostischen Aussagekraft erbrachte für das Bilirubin eine AUC von 0,695 (Trennwert 30,4 $\mu\text{mol/l}$) (siehe Abb. 10). Es zeigte sich eine signifikant niedrigere ICG-PDR bei Nicht-Überlebenden im Vergleich zu den Überlebenden (Mittelwert $14,1 \pm 8,5$; Median 12,7 vs. Mittelwert $22,2 \pm 8,9$; Median 22,5 $\%/min$) ($p = 0,0001$) (siehe Abb. 9). Die Wertebereich betrug bei den Nicht-Überlebenden 0,1- 38,1 $\%/min$ und bei den Überlebenden 0,9 - 48,4

%/min. Die ROC-Statistik erbrachte für die ICG-PDR eine AUC von 0,759 (Trennwert 17,4 %/min) (siehe Abb. 10). Der Vergleich der beiden ROC-Kurven erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Leberfunktionsparametern ($p = 0,14$).

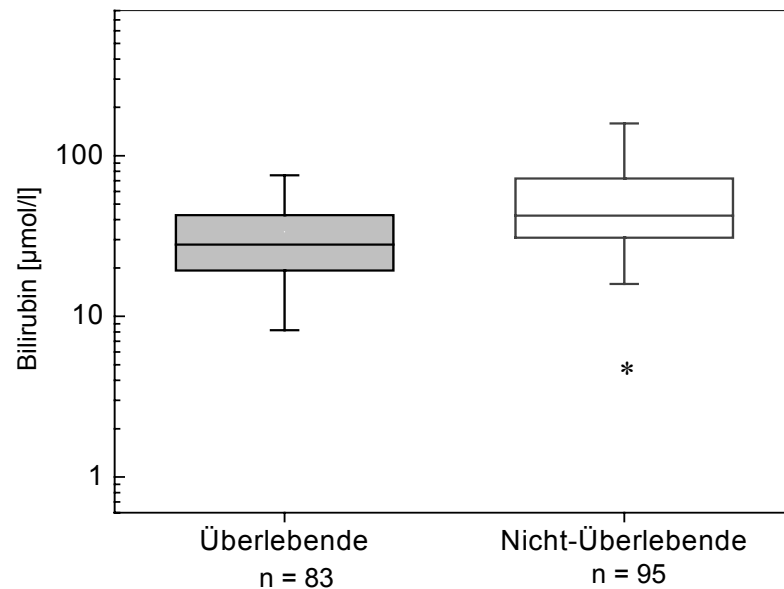


Abb. 8: Boxplot-Darstellung für das Bilirubin [$\mu\text{mol/l}$] (Überlebende vs. Nicht-Überlebende). Der Median ist als Linie markiert, die Box umfasst 2 Quartilen. * $p < 0,05$

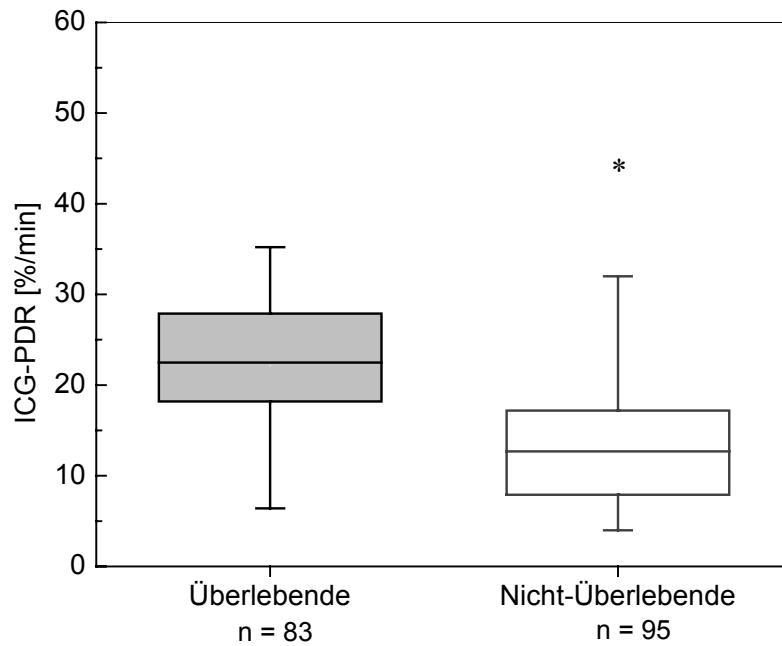


Abb. 9: Boxplot-Darstellung für die Indozyanin grün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) [%/min] (Überlebende vs. Nicht-Überlebende). Der Median ist als Linie markiert, die Box umfasst 2 Quartilen. *p < 0,05

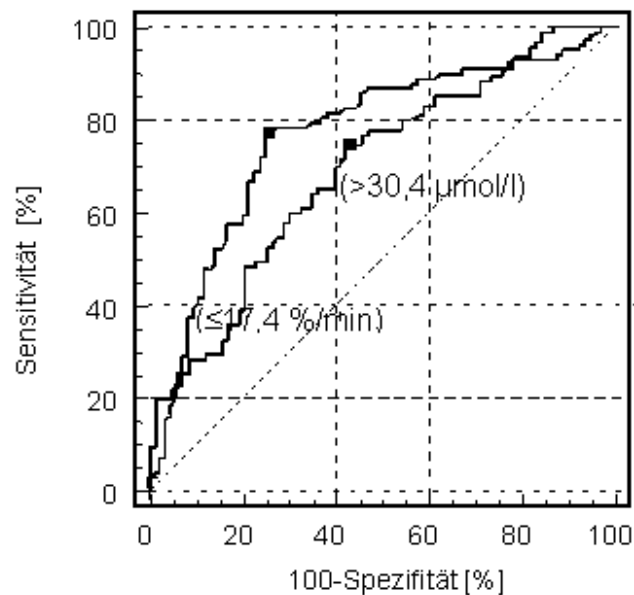


Abb. 10: ROC-Kurven für Bilirubin [µmol/l] und ICG-PDR [%/min] in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,695 für Bilirubin und 0,759 für die ICG-PDR.

5.2 Sepsis versus Nicht-Sepsis

Bei insgesamt 101 der 178 Patienten (56,4%) wurde aufgrund der Diagnose Sepsis die Indikation zur TPID gestellt (siehe Tab. 9). Von diesen 101 Patienten überlebten 29 und 72 verstarben. In der Gruppe der Patienten ohne Sepsis (n = 77) fanden sich 54 Überlebende und 43 Nicht-Überlebende.

Die Analyse der Lungenfunktionsparameter erbrachte, dass die Patienten mit einer Sepsis einen geringgradig höheren EVLWI aufwiesen als die Vergleichsgruppe: EVLWI $10,6 \pm 7,1$ (Median 9,8) vs. $10,0 \pm 5,9$ (Median 8,1) ml/kg ($p = 0,59$) (siehe Abb. 11). Im Vergleich, bei den Patienten mit einer Sepsis zeigte sich ein signifikant niedrigerer Horowitz-Index von $170,6 \pm 92,4$ (Median 181,0) vs. $199,8 \pm 120,5$ (Median 167,0) mmHg ($p < 0,0001$). Der Vergleich des EVLWI hinsichtlich des Überlebens erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne Sepsis ($p = 0,29$). Die Analyse bezüglich der Prognose erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen Sepsis und Nicht-Sepsis ($p = 0,96$).

Die Patienten mit einer Sepsis wiesen bereits in der Frühphase der Erkrankung eine eingeschränkte Leberfunktion auf. Patienten mit einer Sepsis hatten in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation ein signifikant höheres Bilirubin von $58,2 \pm 63,6$ (Median 42,8) vs. $36,4 \pm 25,0$ (Median 30,9) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0,0001$) und eine signifikant niedrigere ICG-PDR von $14,7 \pm 9,0$ (Median 9,7) vs. $22,1 \pm 8,7$ (Median 22,1) %/min ($p < 0,0001$). Die ICG-PDR bei Überlebenden war signifikant höher bei Patienten ohne Sepsis ($p = 0,007$). In der Gruppe der Nicht-Überlebenden zeigte sich eine signifikant höhere ICG-PDR für die Patienten ohne Patienten ($p = 0,03$).

Im Vergleich der Subpopulation „Sepsis“ mit den übrigen Patienten (n = 77) fällt auf, dass die Patienten mit einer Sepsis in allen 3 untersuchten Scoring-Systemen im Durchschnitt einen höheren Wert aufwiesen. Bei den Patienten mit Sepsis betrug der SAPS II-Score 80 ± 17 (Median 81), der SOFA-Score 15 ± 3 (Median 15) und der APACHE II-Score 31 ± 6 (Median 30). Die Ergebnisse bei den übrigen Patienten betrugen für den SAPS II-Score 64 ± 13 (Median 61), SOFA-Score 13 ± 2 (Median 13) und APACHE II-Score 30 ± 5 (Median 29).

Tab. 9: Vergleich Diagnose Sepsis versus Nicht-Sepsis. *p< 0,05 (Mann-Whitney-U-Test)

Variable	Sepsis	Nicht-Sepsis
n	101	77
Überlebende	29	54
Nicht-Überlebende	72	23
Alter [Jahre]	61 ± 16	44 ± 18 *
TPID-Monitoring [Tage]	8 ± 9	6 ± 5
Intensivtherapiedauer [Tage]	19 ± 20	18 ± 17
EVLWI [ml/kg]	10,6 ± 7,2	10,0 ± 5,9
Horovitz-Index [mmHg]	170,6 ± 92,4	199,8 ± 120,5 *
ICG-PDR [%/min]	14,7 ± 9,0	22,1 ± 8,7 *
Bilirubin [µmol/l]	58,3 ± 63,6	36,4 ± 25,0 *
SOFA-Score	15 ± 3	13 ± 2 *
SAPS II-Score	80 ± 17	64 ± 13 *
APACHE II-Score	31 ± 6	30 ± 5

Tab. 10: Vergleich von extravaskulärem Lungenwasserindex (EVLWI) und Indozyanin-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden in Bezug auf die Diagnosegruppen Sepsis und Nicht-Sepsis

	Sepsis		Nicht-Sepsis	
	Überlebende	Nicht-Überlebende	Überlebende	Nicht-Überlebende
EVLWI [ml/kg]	8,0 ± 5,2	11,7 ± 7,6	9,5 ± 6,0	11,0 ± 5,9
ICG-PDR [%/min]	19,0 ± 10,1	12,9 ± 7,9	23,8 ± 7,7	17,8 ± 9,6

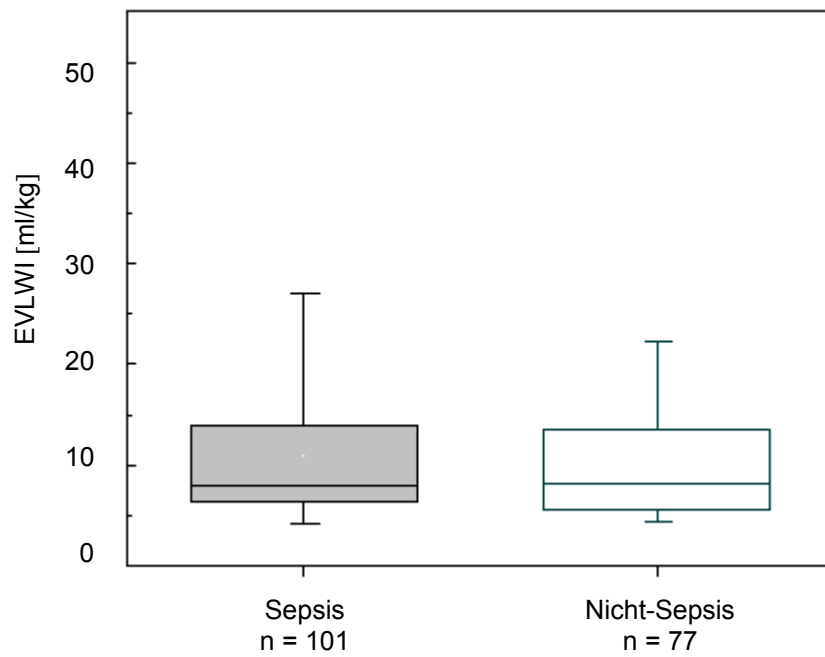


Abb. 11: Boxplot-Darstellung für den extravaskulären Lungenwasserindex (EVLWI) [ml/kg] (Sepsis vs. Nicht-Sepsis). Der Median ist als Linie markiert, die Box umfaßt 2 Quartilen.

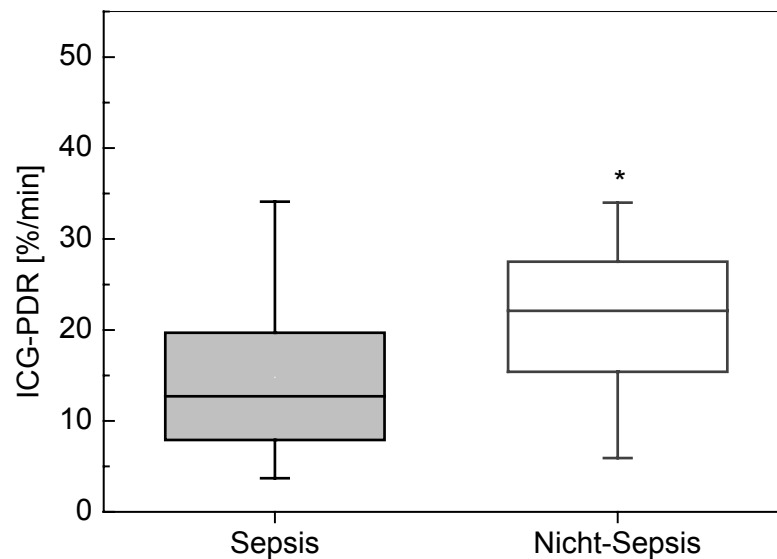


Abb. 13: Boxplot-Darstellung für die Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) [%/min] (Sepsis vs. Nicht-Sepsis). Der Median ist als Linie markiert, die Box umfaßt 2 Quartilen. * $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test)

5.3 Vergleich mit SOFA-, SAPS II- und APACHE II-Score

Im Hinblick auf die Vorhersagegenauigkeit des Kriteriums „Prognose“ erbrachte die statistische Auswertung der Scores SOFA, SAPS II und APACHE II die in der Tab. 11 zusammengefassten Ergebnisse.

Tab. 11: AUC-Werte für die untersuchten Scoring- Systeme (siehe Abb. 12)

Score	Area under the curve
SAPS II-Score	0,771
SOFA-Score	0,762
APACHE II-Score	0,687

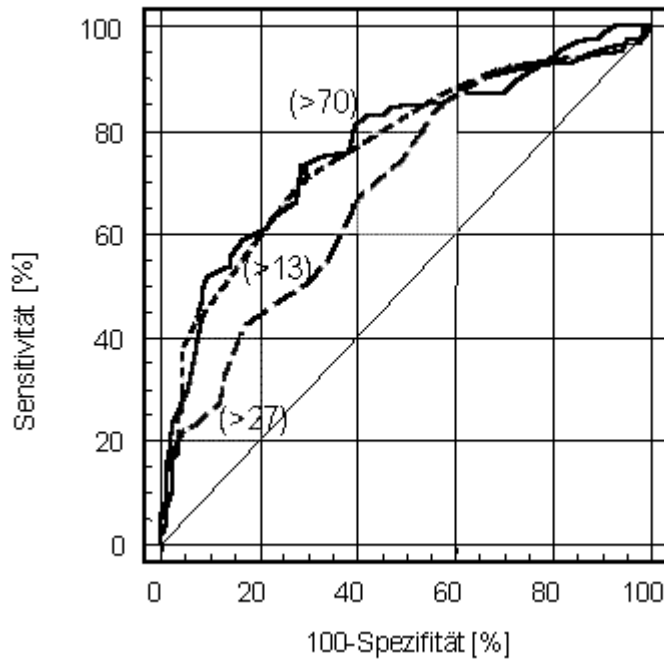


Abb. 12: ROC-Kurven für den SAPS II- (gestrichelt) , APACHE II – (durchgezogen) und SOFA- Score (gepunktet) in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Die Fläche unter der Kurve beträgt für den SAPS II 0,771, den SOFA 0,762 und den APACHE II 0,687.

Der Vergleich der ROC-Kurven des EVLWI mit dem SOFA- und SAPS II-Score erbrachte eine signifikante Überlegenheit der Scoring-Systeme SOFA und SAPS II ($p = 0,019$ bzw. $p = 0,012$). Der APACHE II-Score hingegen erwies sich im Vergleich zum EVLWI als nicht überlegen ($p = 0,47$).

Die entsprechende Analyse für die ICG-PDR erbrachte keinen signifikanten Unterschied für den SOFA- und SAPS II-Score ($p = 0,94$ bzw. $p = 0,78$). Im Hinblick auf den APACHE II-Score konnte ein tendenzieller Vorteil der ICG-PDR gezeigt werden ($p = 0,11$).

6. Diskussion

In der Entwicklung neuer und Verbesserung bestehender intensivmedizinischer Monitoringverfahren stehen eine frühzeitige Erkennung von Organdysfunktionen und die damit zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der kurzfristi

gen Intervention bzw. Therapieoptimierung im Vordergrund. Heutzutage wird in der Bewertung verschiedener Verfahren ihrer prognostischen Wertigkeit eine zunehmende Bedeutung zugeschrieben. Ein besonderes Augenmerk im Rahmen der Überwachung der einzelnen Organsysteme bei kritisch kranken Patienten wird neben dem Herz-Kreislaufsystem auf die Lungenfunktion und den Hepato-Splanchnikustrakt, der als Motor des Organversagens gilt, gerichtet (Bone *et al.* 1992). Zur Erkennung und Beurteilung von Organversagen werden dabei heute weltweit verschiedene Scoring-Systeme, wie der SAPS-, SOFA- oder APACHE- Score eingesetzt.

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Frage, ob und inwieweit es sinnvoll ist, im derzeit vielfach angewandten SOFA-Score die Parameter für Lungen- und Leberfunktion (Horovitz-Index bzw. Bilirubin) durch alternative Funktionsparameter (EVLW bzw. ICG-PDR) auszutauschen. Die Auswertung erbrachte, dass intensivmedizinisch etablierte komplexe Scores, wie der SOFA- oder SAPS II-Score eine signifikant bessere prognostische Vorhersagegenauigkeit aufwiesen als die Einzelorganfunktionsvariable EVLW. Lediglich für den APACHE II-Score fand sich im Vergleich zum EVLW keine prognostische Überlegenheit. Die prognostische Wertigkeit der ICG-PDR als eine Einzelorganfunktionsvariable erwies sich als vergleichbar mit der komplexer Scores (SOFA, SAPS II) und war dem APACHE II-Score sogar geringfügig überlegen.

Nachdem der SOFA-Score 1996 erstmalig von Vincent *et al.* als *Sepsis Related Organ Failure Assessment-Score* vorgestellt und in einer retrospektiven Analyse eine Beziehung zwischen der Höhe des Initialpunktwertes und der Patientenprognose gezeigt werden konnte (Vincent 1996, 1998), konnten die Ergebnisse in einer prospektiven Untersuchung bestätigt werden (Moreno *et al.* 1999). In dieser Studie wurde der maximale Punktwert für den Tag 1 nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation ermittelt. Es zeigte sich, dass die prognostische Aussagekraft des Gesamt-Scores besser ist als die der Einzelkomponenten. Interessanterweise konnte jedoch in dieser Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen Leberfunktions-Score (Bilirubin) und Prognose gezeigt werden.

Der SOFA-Score ermöglicht auch bei Patienten mit Trauma ohne Sepsis eine Differenzierung von Patienten mit erhöhtem Risiko für einen verlängerten

Intensivaufenthalt bzw. Versterben (Antonelli *et al.* 1999). In dieser Untersuchung erwiesen sich als wesentliche Faktoren, die zu einem verlängerten Intensivaufenthalt führten: die Höhe der Score-Punktzahl bei Aufnahme auf der Intensivtherapiestation, eine Verlegung von der Normal- auf die Intensivtherapiestation und Infektionen. Nicht-Überlebende wiesen bei der Aufnahme auf der Intensivtherapiestation einen höheren Punktwert im respiratorischen System auf, für die anderen Organsysteme bestand kein signifikanter Unterschied. Nach den ersten vier Tagen hatte allein das Auftreten einer respiratorischen Dysfunktion einen signifikanten Einfluss hinsichtlich der Prognose, sodass geschlossen wurde, dass der Lungenfunktions-Score besser als die einzelnen anderen Organ-Scores zur Unterscheidung zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden geeignet ist. Der Leberfunktions-Score erwies sich, ebenso wie die der anderen Organsysteme, für prognostische Aussagen als ungenau. Janssens *et al.* führten eine ähnliche Analyse für Patienten mit einer kardialen Grunderkrankung durch. Auch in diesem Patientengut zeigte sich, dass der SOFA-Score ein geeignetes Instrument zur Beschreibung von Organdysfunktion bzw. -versagen darstellt (Janssens *et al.* 2000a). Im Hinblick auf die Relevanz einzelner Organversagen bezüglich Mortalität bzw. Länge des Intensivaufenthaltes konnte für die Lungenfunktion ein Zusammenhang hergestellt werden. Es bleibt allerdings zu erwähnen, dass in der Studie von Janssens nur ein einziger Patient im Sinne eines Leberversagens (definiert als Score ≥ 3) klassifiziert, obwohl bei einer größeren Anzahl von Patienten aufgrund eines schweren Links- und Rechtsherzversagens von einer relevanten Beeinträchtigung der Leberfunktion ausgegangen werden muss.

In der vorliegenden Untersuchung war der SOFA-Score bei Aufnahme bei Nicht-Überlebenden signifikant höher als bei Überlebenden. Die Betrachtung der Einzelparameter erbrachte, dass sich sowohl beide Lungen- als auch beide Leberfunktionsparameter signifikant zwischen den beiden Patientengruppen unterschieden. Dieses Ergebnis steht insofern im Widerspruch zu den bisherigen Untersuchungen, als nicht nur die Lungenfunktion sondern auch die Leberfunktion prognostisch relevant ist. Im Gegensatz zur Studie von Janssens (Janssens *et al.* 2000a) zeigte die Auswertung der eigenen Daten einen signifikanten Unterschied in der Leberfunktion zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass im Gegensatz

zur Studie von Janssens mit ausschließlich kardiologischen Patienten in der vorliegenden Arbeit ein breites Spektrum mit nur geringem Anteil von Patienten mit derartiger Grunderkrankung untersucht wurde.

Prinzipiell stellt die Wiederherstellung bzw. Aufrechterhaltung eines ausreichenden Sauerstoffangebotes an die einzelnen Organe eine wesentliche Aufgabe in der Therapie kritisch kranker Patienten dar. Hierzu bedarf es vielfach der Optimierung des Volumenstatus, was gerade bei kritisch kranken Patienten einen besonderen Balanceakt darstellt, da aufgrund eines sog. *capillary leakage syndrome* das Risiko der Induktion eines Lungenödems besteht (Lewis *et al.* 1979, Hill *et al.* 1980). Die Beschreibung der Lungenfunktion und des Ausmaßes eines Lungenödems erfolgt bisher vielfach mit Hilfe von Lungenfunktionsvariablen (zumeist Oxygenierungsindices) und dem Thorax-Röntgenbild (Horovitz *et al.* 1974, Ely & Haponik 2002, Martin *et al.* 2002). Vielfach wird bislang der Pulmonalarterienkatheter für das erweiterte hämodynamische Monitoring eingesetzt (Swan *et al.* 1970, Pulmonary artery consensus conference 1997). Nicht zuletzt aufgrund des fehlenden Nachweises eines Vorteils des Pulmonalarterienkatheters in Bezug auf die Prognose kritisch kranker Patienten wurden in den letzten Jahren zunehmend weniger invasive Verfahren entwickelt und klinisch eingeführt (Connors *et al.* 1996, Polanczyk *et al.* 2001). Eine attraktive Alternative stellt hier das transkardiopulmonale Indikatordilutionsverfahren dar, das bereits Mitte des vergangenen Jahrhunderts vorgestellt wurde (Newman *et al.* 1951). Die transkardiopulmonale Indikatordilution wurde insbesondere durch die Einführung des sog. Doppelindikatordilutionsverfahrens (Thermo – Farbstoffdilution) weiterentwickelt. Dieses Verfahren ermöglicht die bettseitige Messung von HZV, intrathorakalem Blutvolumen zur Beschreibung der kardialen Vorlast und extravaskulärem Lungenwasser als Marker für das Ausmaß eines Lungenödems (Gödjé *et al.* 1998, Kisch *et al.* 1995).

Bisherige Studien legen nahe, dass mit Hilfe des EVLW eine zuverlässige Prognoseabschätzung bei kritisch kranken Patienten möglich ist (Sturm *et al.* 1979b, 1980, Bongard *et al.* 1984, Eisenberg *et al.* 1987). Die Entstehung eines Lungenödems im Sinne einer Zunahme des EVLW während des intensivstationären Aufenthaltes korreliert mit einer ungünstigen Prognose (Eisenberg *et al.* 1987). Tierexperimentelle Untersuchungen konnten im Vergleich zum Röntgen-Thoraxbild für das EVLW eine höhere Sensitivität im Hinblick auf das Ausmaß

eines artifiziellen Lungenödems nachweisen (Halperin *et al.* 1985, Baudendistel *et al.* 1982). Böck *et al.* zeigten, dass das EVLW die Erfassung bereits geringer Änderungen in der Lungenmasse ermöglicht (Böck & Lewis 1990). In dieser tierexperimentellen Studie wurde ein Normwertbereich für das EVLW von 5 – 7 ml/kg KG beschrieben, wobei unter pathologischen Bedingungen ein EVLW bis zu 30 ml/kg KG gemessen wurde.

Sturm *et al.* untersuchten 81 Patienten nach größeren abdominalchirurgischen Eingriffen oder Polytrauma und fanden heraus, dass die Mortalität bei einem EVLWI > 9 ml/kg KG sprunghaft ansteigt (Sturm *et al.* 1979a). Diese Arbeitsgruppe untersuchte neben der prognostischen Wertigkeit des EVLW bei Patienten mit einem Lungenödem unterschiedlicher Genese auch dessen Bedeutung in der Früherfassung eines interstitiellen Lungenödems nach schwerem Trauma. Bereits am ersten Tag nach Trauma zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe des EVLW zwischen Patienten, die im Verlauf eine Sepsis entwickelten, und denjenigen ohne diese Komplikation. Die Patienten mit einer Sepsis wiesen bereits initial ein signifikant höheres EVLW auf. Andere Kreislaufvariablen wie zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonalkapillärer Verschlussdruck (PCWP) und pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) waren zu diesem Zeitpunkt in den beiden Patientengruppen ohne Unterschied. Die Autoren schlussfolgerten, dass der Anstieg des EVLW prognostisch relevant ist und dem klinischen Bild einer Sepsis vorausgeht. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass das EVLWI mit dem Ausmaß der Albuminextravasation korreliert und sich andere Oxygenierungsparameter (z.B. Oxygenierungsindex nach Horowitz) im Hinblick auf die Abschätzung der Organfunktion als weniger sensitiv erweisen (Sturm *et al.* 1979a, 1984).

Das EVLW kann zudem eine hilfreiche Größe in der Entscheidungsfindung im Rahmen der Respiratorentwöhnung sein, d.h. in der Umstellung von einem kontrollierten zu einem assistierten Beatmungsmodus (Zeravik & Pfeiffer 1989). In einer prospektiven kontrollierten Studie konnten Mitchell *et al.* zeigen, dass die Steuerung der Flüssigkeitstherapie entlang des EVLW im Vergleich zum PCWP sowohl bei Patienten mit einem nicht-kardiogenen Lungenödem (ARDS) als auch einem kardiogenen Lungenödem von Vorteil ist (Mitchell *et al.* 1992). Durch die Steuerung des Flüssigkeitsmanagements anhand des EVLW konnten die Beatmungsdauer und der Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation verkürzt

werden. Die gleiche Arbeitsgruppe hatte bereits zuvor zeigen können, dass das Ausmaß positiver Flüssigkeitsbilanzen von prognostischer Wertigkeit im Sinne einer Zunahme der Mortalität ist (Schuller *et al.* 1991, Mitchell *et al.* 1992). Einen potentiellen Vorteil der Therapiesteuerung mit Hilfe des EVLW stellt daher die Reduktion der intensivmedizinischen Behandlungskosten dar. Die Arbeitsgruppe um Eisenberg postulierte, dass Patienten, deren Volumenmanagement nach regelmässigen EVLW-Messungen gesteuert wurde, eine bessere Überlebensrate hatten als die Kontrollgruppe, deren Volumentherapie mit Hilfe des PAK gelenkt wurde (Eisenberg *et al.* 1987).

Im Vergleich zum klassischen Standardverfahren der transkardiopulmonalen Doppelindikator- (Thermo – Farbstoff) Dilution zur Messung von EVLW und ICG-PDR, ermöglicht die alleinige transkardiopulmonale Thermodilution eine zuverlässige Bestimmung des EVLW. Tierexperimentelle Daten belegen, dass die alleinige transkardiopulmonale Thermodilution zur Berechnung des EVLW ausreichend genau ist (Neumann 1999). Auch klinische Daten zeigen, dass das und EVLW anhand der Thermodilution unter klinischen Bedingungen ausreichend genau abgeschätzt werden können (Sakka *et al.* 2000a, 2002). Das EVLW kann demnach ohne die Notwendigkeit des Farbstoffes Indozyanin grün einfacher, risikoärmer und letztlich kostengünstiger bestimmt werden.

Ein Ergebnis der vorliegenden Untersuchung war, dass Überlebende einen signifikant höheren Oxygenierungsindex nach Horovitz aufwiesen als Nicht-Überlebende. In Übereinstimmung mit diesem Befund fand sich bei den Überlebenden ein statistisch signifikant niedrigeres EVLW. Der Vergleich der beiden Parameter erbrachte eine geringfügig überlegene prognostische Aussagekraft des Horovitz-Index. Wie bereits Sturm (Sturm 1984) zeigen konnte, besteht nicht notwendigerweise eine Korrelation zwischen EVLW und Horovitz-Index. Eine mögliche Erklärung für die nicht nachzuweisende prognostische Überlegenheit des EVLW in der eigenen Arbeit könnte die Tatsache darstellen, dass auch andere Faktoren als eine Zunahme des EVLW den Oxygenierungsindex beeinflussen. Die Messung des EVLW mittels transkardiopulmonaler Thermodilution muss insofern kritisch bewertet werden, als deren Limitationen in tierexperimentellen Untersuchungen aufgezeigt werden konnten. Diese beruhen darauf, dass bestimmte Lungenabschnitte im Rahmen eines Lungenödems nicht oder nur eingeschränkt perfundiert sind und somit nicht zuverlässig vom Indi

kator erfasst werden (Gray *et al.* 1978). So konnte diese Arbeitsgruppe im tierexperimentellen Modell eines chemisch induzierten Lungenödems zeigen, dass das EVLW aufgrund von Verteilungsstörungen in der Ödemumgebung unterschätzt wird (Gray *et al.* 1984). Abschließend betrachtet scheint der Horovitz-Index der umfassendere Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion insgesamt und für die Prognoseabschätzung unverändert geeignet zu sein.

Neben der Betrachtung der Lungen- war auch die Leberfunktion Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Bisher wird intensivmedizinisch vielfach das Bilirubin als Leberfunktionsparameter herangezogen. Vielfach wird bislang unverändert vermittelt, dass die Serumbilirubinkonzentration Auskunft über den Schweregrad und den Verlauf von Lebererkrankungen gibt. Eine Reihe von Untersuchungen zur Früherkennung eines Organversagens bzw. einer Prognoseabschätzung in den ersten Tagen nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation, legen nahe, dass akute Veränderungen der Leberfunktion erst relativ spät mit Veränderungen des Bilirubins einhergehen (Oellerich *et al.* 1991a, Kubota *et al.* 1993, Nishizaki *et al.* 1995). Neben dem Bilirubin als körpereigener Substanz ist es möglich, die Leberfunktion mittels Fremdsubstanzen wie dem Lidocainmetaboliten Monoethylglycinoxylid (MEGX) oder dem Farbstoff Indozyaningrün (ICG) zu beschreiben (Paumgartner 1975, Leevy *et al.* 1967, Preisig 1985, Oellerich *et al.* 1987, 1991a, 1991b, Stremmel *et al.* 1992). Obwohl keine vergleichenden Arbeiten zwischen Bilirubin und ICG-PDR zur Vorhersage des Verlaufes und Prognoseabschätzung bei Lebererkrankungen vorliegen, wird Bilirubin in verschiedenen intensivmedizinischen Scoring-Systemen weiterhin zur Einschätzung der Leberfunktion herangezogen (Vincent *et al.* 1996, Moreno *et al.* 1999, Knaus *et al.* 1985b, Marshall *et al.* 1995, Janssens 2000b).

Bereits im Jahre 1960 wurde die klinische Wertigkeit der ICG-Plasmaverschwinderate (ICG-PDR) als Leberfunktionsparameter vorgestellt. Wiegand *et al.* konnten nachweisen, dass die Halbwertszeit dieses Farbstoffes im Serum gesunder Probanden signifikant kürzer ist als bei Patienten mit einer bestehenden Lebererkrankung (Wiegand *et al.* 1960).

Die ICG-PDR als Leberfunktionsparameter nimmt auch in der Transplantationsmedizin einen besonderen Stellenwert ein. Jalan *et al.* ermittelten bei 23 Transplantationspatienten einen Schwellenwert für die ICG-Clearance von 200

ml/min, der als Frühindikator für eine gute Organfunktion nach Lebertransplantation gilt (Jalan *et al.* 1994). In einem größeren Patientenkollektiv konnte von Wesslau *et al.* die Bedeutung der ICG-PDR zur Abschätzung des Transplantationserfolges unterstrichen werden. Der Erfolg einer Lebertransplantation korreliert mit der Organfunktion des Spenders (Wesslau *et al.* 1994). Als Trennwert für einen Transplantationserfolg konnte in dieser Arbeit eine ICG-PDR von größer 15 %/min ermittelt werden. Die Transplantation von Organen mit einer niedrigen ICG-PDR im Sinne einer eingeschränkten Leberfunktion war mit einer höheren Organversagerate assoziiert. Oellerich *et al.* verglichen bei insgesamt 164 potentiellen Transplantationskandidaten mit einer Leberzirrhose eine Vielzahl von Parametern, wie z.B. Bilirubin, Albumin, Cholinesterase und Child-Pugh-Score, mit der ICG-PDR (Oellerich *et al.* 1991a, 1991b). Alle diese Parameter erwiesen sich im Vergleich zur ICG-PDR als weniger geeignet zur Vorhersage der Kurzzeitprognose nach Transplantation. Die Überlegenheit der ICG-PDR liess sich bei Erwachsenen und Kindern und unabhängig von den zugrunde liegenden Lebererkrankungen nachweisen. Die ICG-PDR erwies sich als ein geeigneter Parameter im Rahmen der Lebertransplantation. Bei neun Patienten konnte Hoeft anschaulich den erfolgreichen Verlauf einer Lebertransplantation anhand der ICG-PDR aufzeigen (Hoeft 1995).

Hemming *et al.* beschrieben die ICG-Clearance als Prädiktor zur Abschätzung einer erfolgreichen Leberresektion bei Patienten mit Leberzirrhose, d.h. Patienten mit einer höheren präoperativen ICG-Clearance hatten eine signifikant niedrigere 30-Tage-Mortalität (Hemming *et al.* 1992). Keiner der übrigen untersuchten Leberfunktionstests (Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Albumin und Prothrombinzeit) verfügten über eine vergleichbare Aussagekraft zur Überlebensprognose. Die Autoren schlussfolgerten, dass ab einer kritischen ICG-Clearance von 5,2 ml/min/kg KG eine Leberresektion nicht mehr vorgenommen werden sollte.

Die ICG-PDR zur Objektivierung der Leberfunktion beschränkt sich nicht nur auf das Gebiet der Lebertransplantation und -chirurgie, sondern sie wurde bereits Anfang der siebziger Jahre auf dem Gebieten der internistischen und chirurgischen Intensivmedizin angewandt. Ritz *et al.* konnten herausstellen, dass die Plasmahalbwertszeit von ICG bei Patienten mit einer vorbestehenden Lebererkrankung oder einem Kreislaufversagen verlängert ist (Ritz *et al.* 1973).

Die ICG-PDR erwies sich als geeigneter Indikator für die rasche Erkennung einer Leberinsuffizienz und praktikable Methode für die Objektivierung eines Perfusionsdefizites. Pollack et al. demonstrierten bei Patienten mit Trauma oder Schock, dass die ICG-PDR eine frühe Differenzierung zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden ermöglicht. Die sequentielle Bestimmung des Bilirubins erwies sich diesbezüglich als unzureichend (Pollack *et al.* 1979).

Gottlieb et al. konnten aufzeigen, dass Veränderungen der ICG-PDR ein früher Indikator für eine hepatische Dysfunktion nach Trauma sind (Gottlieb *et al.* 1984). Ein Abfall der ICG-PDR trat bereits vor einem Anstieg des Bilirubins ein und erwies sich somit als sensitiver in der Erkennung eines Organversagens. Kholoussy et al. unterstrichen den prognostischen Nutzen der ICG-PDR bei 39 kritisch kranken Patienten (Kholoussy *et al.* 1984). Nicht-Überlebende hatten eine signifikant niedrigere ICG-PDR als Überlebende (4,8 %/min vs. 11,1 %/min). Eine wesentliche Einschränkung dieser Studie ist jedoch, dass eine ungleiche Anzahl an Messungen pro Patient in die Analyse einfluss. Krassler et al. beschrieben, dass es mit Hilfe der ICG-PDR im Gegensatz zum Bilirubin möglich ist, bereits zwei Tage vor Entlassung oder Verlegung von einer chirurgischen Intensivtherapiestation Überlebende von Nicht-Überlebenden zu differenzieren (Krassler *et al.* 1996).

Kürzlich publizierten Kimura et al. eine Studie mit 21 Patienten, in der sie anschaulich den Stellenwert der ICG-PDR als frühen Indikator einer hepatozellulären Schädigung im septischen Schock unterstrichen (Kimura *et al.* 2001). In dieser Arbeit wurde die ICG-PDR jeweils innerhalb der ersten 12 Stunden nach Auftreten des septischen Schocks und im Verlauf alle 24 Stunden erfasst. Die ICG-PDR wurde darüber hinaus mit der Alanin-Aminotransferase (ALAT) und dem Bilirubin an den ersten beiden Tagen verglichen. Es zeigte sich, dass Nicht-Überlebende sowohl initial als auch 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation eine niedrigere ICG-PDR aufwiesen als Überlebende, und dass bei Patienten mit einer Sepsis per se eine erniedrigte ICG-PDR bestand. Bei Überlebenden stieg die ICG-PDR jedoch innerhalb der ersten 24 bis 120 Stunden an, während sie bei Nicht-Überlebenden unverändert niedrig blieb. Das Nicht-Überschreiten einer ICG-PDR > 5 %/min nach 120 Stunden war in allen Fällen mit dem Versterben der Patienten verbunden. Die Serumtrans

aminasen (ALAT) und das Bilirubin erwiesen sich im Vergleich zur ICG-PDR als weniger sensitive Marker zur Erkennung eines Leberversagens.

Zur bettseitigen Messung der ICG-PDR bedurfte es bislang eines invasiven Monitorings (arterieller Fiberoptikkatheter). Dieses Verfahren ist jedoch neben dem Infektionsrisiko mit einem erhöhten Personal- und Materialaufwand verbunden, sodass in der jüngsten Vergangenheit transkutane Systeme entwickelt wurden. Leevy *et al.* stellten bereits vor Jahren ein Ohrdensitometer vor und zeigten die Genauigkeit dieses nicht-invasiven Verfahrens auf (Leevy *et al.* 1967). In den 90-er Jahren präsentierten Ishigami und Mitarbeiter im Sinne der Weiterentwicklung ein Fingersensorsystem, welches sich im Vergleich zum invasiven Verfahren als hinreichend genau darstellte (Ishigami *et al.* 1993). Sakka *et al.* konnten die Zuverlässigkeit dieses transkutanen Systems auch bei kritisch kranken Patienten nachweisen (Sakka *et al.* 2000b, Sakka *et al.* 2002). Im Hinblick auf die Leberfunktion zeigte sich in der eigenen Untersuchung für das Bilirubin als „konventionellen“ Leberfunktionsparameter, dass Überlebende im Mittel signifikant niedrigere Werte aufwiesen als Nicht-Überlebende. Nicht-Überlebende wiesen bereits initial eine signifikant niedrigere ICG-PDR auf als Überlebende. Im Vergleich der beiden Leberfunktionsparameter bestand eine tendenzielle prognostische Überlegenheit zugunsten der ICG-PDR.

Als Fazit der vorliegenden Arbeit kann festgestellt werden, dass die ICG-PDR als Marker für Leberfunktion und –durchblutung ein geeigneter Prädiktor im Hinblick auf das Überleben kritisch kranker Patienten ist. Diese Resultate stehen im Einklang mit bisherigen Studien und sind auf ein breites Patientenspektrum übertragbar. Ebenfalls konnte bestätigt werden, dass Patienten mit einer Sepsis per se eine erniedrigte ICG-PDR aufweisen. Die eigenen Ergebnisse belegen, dass die ICG-PDR ein intensivmedizinisch zuverlässiger prognostischer Marker ist. Durch die Entwicklung und Etablierung von nicht-invasiven Monitoringverfahren mit der Möglichkeit, kostengünstiger und rascher Informationen bettseitig zu erhalten, können zukünftig kritisch kranke Patienten profitieren.

Patienten mit einer Sepsis hatten eine signifikant niedrigere ICG-PDR und ein tendenziell höheres EVLW als alle übrigen Patienten. Auch beide „konventionellen“ Organfunktionsvariablen, d.h. Bilirubin und Horovitz-Index, unterschieden sich signifikant zwischen Patienten mit und ohne Sepsis. Bei der Betrachtung

tung der Patientengruppe mit Sepsis zeigte sich, dass sich das EVLW bei Überlebenden bzw. Nicht-Überlebenden in dieser Diagnosegruppe nicht wesentlich unterschied. Auch in der Gruppe der Patienten ohne Sepsis konnte kein signifikanter Unterschied im EVLW zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden nachgewiesen werden. Bei Betrachtung der ICG-PDR zwischen diesen beiden Populationen fiel jedoch sowohl bei Überlebenden als auch bei Nicht-Überlebenden auf, dass die Patienten mit einer Sepsis signifikant niedrigere ICG-PDR Werte aufwiesen als diejenigen ohne Sepsis. Die Betrachtung der beiden Diagnosegruppen „Sepsis“ und „Nicht-Sepsis“ zeigte, dass Patienten mit einer Sepsis einen signifikant niedrigeren Horovitz-Index aufwiesen als diejenigen ohne Sepsis. Der Lungenorganfunktionsparameter EVLW hingegen wies lediglich eine Tendenz hin zu niedrigen Werten in dieser Patientengruppe auf. Im Hinblick auf die Leberfunktion zeigte sich, dass die Patienten mit einer Sepsis initial ein signifikant höheres Bilirubin und eine signifikant niedrigere ICG-PDR aufwiesen, als Patienten mit einer anderen Diagnose. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Patienten mit einer Sepsis bereits in der Frühphase nach der Aufnahme auf der Intensivtherapiestation eine eingeschränkte Lungen- und Leberfunktion aufweisen. Patienten mit einer Sepsis hatten bei Aufnahme auf der Intensivtherapiestation einen signifikant höheren SOFA und den SAPS II-Score als die übrigen Patienten. Die Ergebnisse der eigenen Arbeit im Hinblick auf den SOFA-Score sind in Übereinstimmung mit bisherigen Studien zu sehen (Vincent *et al.* 1998, Moreno *et al.* 1999).

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die vorliegende Untersuchung trotz der potentiellen Vorteile, welche insbesondere die ICG-PDR aufgrund der hier gezeigten Ergebnisse zu haben scheint, Limitationen aufweist. Es handelte sich um eine retrospektive Analyse, d.h. alle Daten wurden zu einem Zeitpunkt zusammengetragen, an dem die Patienten die Intensivtherapiestation bereits einige Zeit verlassen hatten bzw. verstorben waren. Die Datenerhebung stützte sich ausschließlich auf die durchgeführte Dokumentation. Es bleibt darüber hinaus festzuhalten, dass die Erfassung der verschiedenen Parameter nicht gleichzeitig zu definierten Zeitpunkten stattfand. Letztlich mußte daher, gemäß Score-Definition, nur der jeweils dokumentierte von der Norm am weitesten abweichende Messwert innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation in die Score-Berechnung einbezogen werden.

Ob und inwieweit die alternativen Parameter EVLW und ICG-PDR die prognostische Aussagekraft aktueller intensivmedizinischer Scoring-Systeme verbessern und die Standardparameter Horovitz-Index und Bilirubin ersetzen sollten, bedarf der Überprüfung in geeigneten prospektiven Studien. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen allenfalls für die ICG-PDR eine Implementierung sinnvoll erscheinen.

7. Literaturverzeichnis

- 1 ACCP/SCCM (1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864-874
- 2 Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL, Mendoca A, Passariello M, Riccioni L & Osborn J (1999) Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment. *Intensive Care Med* 25:389-394
- 3 Apolone G, Bertolini G, D'Amico R, Iapichino G, Cattaneo A, De Salvo G & Melotti RM (1996) The performance of SAPS II in a cohort of patients admitted to 99 Italian ICUs: results from GiViTI. (Gruppo Italiano per la Valutazione degli interventi in Terapia Intensiva). *Intensive Care Med* 22:1368-1378
- 4 Baudendistel L, Shields JB & Kaminski DL (1982) Comparison of double indicator thermodilution measurements of extravascular lung water (EVLW) with radiographic estimation of lung water in trauma patients. *J Trauma* 22:983-988
- 5 Baue AE (1975) Multiple, progressive or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. *Arch Surg* 110:779-781
- 6 Benya R, Quintana J & Brundage B (1989) Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 17:231-233
- 7 Böck JC & Lewis FR (1990) Clinical relevance of lung water measurement with the thermal-dye dilution technique. *J Surg Res* 48:254-265
- 8 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM & Sibbald WJ (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-1655
- 9 Bongard FS, Matthay M, Mackersie RC & Lewis FR (1984) Morphologic and physiologic correlates of increased extravascular lung water. *Surgery* 96:395-403
- 10 Castella X, Artigas A, Bion J & Kari A (1995) A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group. *Crit Care Med* 23:1327-1335

- 11 Connors AF, Jr., Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ, Jr., Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J & Knaus WA (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *Jama* 276:889-897
- 12 Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D & Schuster DP (1987) A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis* 136:662-668
- 13 Ely EW & Haponik EF (2002) Using the chest radiograph to determine intravascular volume status. *Chest* 121:942-950
- 14 Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL & Hiram CP (1980) Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 115:136-140
- 15 Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O & Reichart B (1998) Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water, and liver function. *Chest* 113:1070-1077
- 16 Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC & Shah DM (1984) Indocyanine green. Its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg* 119:264-268
- 17 Gray BA, Beckett RC, Allison RC, McCaffree DR, Smith RM, Sivak ED & Carlile PV, Jr. (1984) Effect of edema and hemodynamic changes on extravascular thermal volume of the lung. *J Appl Physiol* 56:878-890
- 18 Gray BA, McCaffree DR, Sivak ED & McCurdy HT (1978) Effect of pulmonary vascular engorgement on respiratory mechanics in the dog. *J Appl Physiol* 45:119-127
- 19 Halperin BD, Feeley TW, Mihm FG, Chiles C, Guthaner DF & Blank NE (1985) Evaluation of the portable chest roentgenogram for quantitating extravascular lung water in critically ill adults. *Chest* 88:649-652
- 20 Harke H (1999) Indikationen für den Pulmonalkatheter. *J A I* 6:49-51
- 21 Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M & Erb SR (1992) Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg* 163:515-518
- 22 Hill SL, Elings VB & Lewis FR (1980) Changes in lung water and capillary permeability following sepsis and fluid overload. *J Surg Res* 28:140-150

- 23 Hoeft A (1995) Dilutionstechniken und Ficksches Prinzip. In: List FW, Metzler H und Pasch T (Hrsg.): Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1995: 250-291
- 24 Horovitz JH, Carrica CJ & Shires JT (1974) Pulmonary response to major injury. Arch Surg 108:349-355
- 25 Ishigami Y, Masuzawa M, Miyoshi E, Kato M, Tamura K, Kanda M, Awazu K, Taniguchi K, Kurita M, Hayashi N & et al. (1993) Clinical applications of ICG Finger Monitor in patients with liver disease. J Hepatol 19:232-240
- 26 Jalan R, Plevris JN, Jalan AR, Finlayson ND & Hayes PC (1994) A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. Transplantation 58:196-200
- 27 Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Königs B, Koch KC, Lepper W, vom Dahl J & Hanrath P (2000a) Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential Organ Failure Assessment. Intensive Care Med 26:1037-1045
- 28 Janssens U, Jordan A, Graf J, Grenner H & Hanrath P (2000b) Vergleich von APACHE II, SAPS und TISS im täglichen Einsatz bei Patienten einer kardiologischen Intensivstation. Intensivmed 37:31-43
- 29 Kholoussy AM, Pollack D & Matsumoto T (1984) Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. Crit Care Med 12:115-116
- 30 Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R & Matsuyama S (2001) Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. Crit Care Med 29:1159-1163
- 31 Kisch H, Leucht S, Lichtwarck-Aschoff M & Pfeiffer UJ (1995) Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system. Crit Care Med 23:885-893
- 32 Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A & et al. (1991) The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 100:1619-1636
- 33 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP & Zimmerman JE (1985a) Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 202:685-693
- 34 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP & Zimmerman JE (1985b) APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 13:818-829

- 35 Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA & Lawrence DE (1981) APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9:591-597
- 36 Krassler J, Meier-Hellmann A, Bloos F & al. e (1996) Monitoring of the plasma disappearance rate (PDR) by indocyanine green (ICG) as a prognostic marker in critically ill patients [abstract]. *Intensive Care Med* 22(suppl 3):361
- 37 Kubota A, Okada A, Fukui Y, Kawahara H, Imura K & Kamatz S (1993) Indocyanine green test is a reliable indicator of postoperative liver function in biliary atresia. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 16:61-65
- 38 Le Gall JR, Lemeshow S & Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* 270:2957-2963
- 39 Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A, Glaser P, Granthil C, Mathieu D, Mercier P, Thomas R & Villers D (1984) A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 12:975-977
- 40 Le Gall JR, Loirat P & Alperovitch A (1983) Simplified acute physiological score for intensive care patients. *Lancet* 2:741
- 41 Leevy CM, Smith F, Longueville J, Paumgartner G & Howard MM (1967) Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. *Jama* 200:236-240
- 42 Lewis FR, Elings VB & Sturm JA (1979) Bedside measurement of lung water. *J Surg Res* 27:250-261
- 43 Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL & Sibbald WJ (1995) Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 23:1638-1652
- 44 Martin GS, Ely EW, Carroll FE & Bernard GR (2002) Findings on the portable chest radiograph correlate well with fluid balance in critically ill patients. *Chest* 122:2087-2092
- 45 Meier-Hellmann A, Sakka S & Reinhart K (1999) Supportive therapy of the sepsis syndrome. *Clin Chem Lab Med* 37:333-339
- 46 Metzler H (1995) Klinische vs. apparative Überwachung. In: List FW, Metzler H und Pasch T (Hrsg.): *Monitoring in Anästhesie und Intensivmedizin*. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1995 3-13
- 47 Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS & Schuster DP (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145:990-998

- 48 Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H & Willatts S (1999) The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 25:686-696
- 49 Neumann P (1999) Ethical approval. *Aust J Physiother* 45:331
- 50 Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR & McKeever WP (1951) The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation* 4:735-746
- 51 Nishizaki T, Matsumata T, Kamakura T, Adachi E & Sugimachi K (1995) Significance of intraoperative measurement of liver consistency prior to hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 42:5-8
- 52 Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L & Pichlmayr R (1991a) Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 14:1029-1034
- 53 Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Rodeck B, Duewel J, Schulz M, Schmidt FW, Brodehl J & Pichlmayr R (1991b) Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation* 51:801-806
- 54 Oellerich M, Raude E, Burdelski M, Schulz M, Schmidt FW, Ringe B, Lamesch P, Pichlmayr R, Raith H, Scheruhn M & et al. (1987) Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 25:845-853
- 55 Paumgartner G (1975) The handling of indocyanine green by the liver. *Schweiz Med Wochenschr* 105:1-30
- 56 Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L, Cook EF, Thomas EJ, Marcantonio ER, Mangione CM & Lee TH (2001) Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. An observational study. *Jama* 286:309-314
- 57 Pollack DS, Sufian S & Matsumoto T (1979) Indocyanine green clearance in critically ill patients. *Surg Gynecol Obstet* 149:852-854
- 58 Preisig R (1985) Fremdschubstanzen als Indikator der Leberfunktion. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 19:36-42
- 59 Pulmonary artery catheter consensus conference participants. Pulmonary artery catheter consensus conference: consensus statement. *New Horiz* 5:175-194

- 60 Ritz R, Cavanilles J, Michaels S, Shubin H & Weil MH (1973) Disappearance of indocyanine green during circulatory shock. *Surg Gynecol Obstet* 136:57-62
- 61 Sakka SG, Reinhart K, Wegscheider K & Meier-Hellmann A (2002) Comparison of cardiac output and circulatory blood volumes by transpulmonary thermo-dye dilution and transcutaneous indocyanine green measurement in critically ill patients. *Chest* 121:559-565
- 62 Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K & Meier-Hellmann A (2000a) Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 26:180-187
- 63 Sakka SG, Reinhart K & Meier-Hellmann A (2000b) Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med* 26:1553-1556
- 64 Sakka SG, Reinhart K & Meier-Hellmann A (1999) Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 25:843-846
- 65 Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS & Schuster DP (1991) Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 100:1068-1075
- 66 Stremmel W, Wojdat R, Grotheguth M, Zoedler T, Ebener C, Niederau C, Becker H & Strohmeyer G (1992) Leberfunktionstests im klinischen Vergleich. *Z Gastroenterol* 30:784-790
- 67 Sturm JA (1984) Entwicklung und Bedeutung der Lungenwassermessung in Klinik und Experiment. In: Bergmann H, Gilly H, Steinbereithner K et al. (Hrsg.) Beiträge zur Anästhesiologie und Intensivmedizin. Wien, Austria: Verlag Wilhelm Maudrich 15-39
- 68 Sturm JA, Oestern HJ, Trentz O, Neubauer M, Trentz OA & Lewis FR (1980) [Extravascular lung water in traumatic shock of the dog (author's transl)]. *Chir Forum Exp Klin Forsch* 95-99
- 69 Sturm JA, Lewis FR, Jr., Trentz O, Oestern HJ, Hempelman G & Tscherne H (1979a) Cardiopulmonary parameters and prognosis after severe multiple trauma. *J Trauma* 19:305-318
- 70 Sturm JA, Lewis FR & Elings VB (1979b) [Bedside determination of extravascular lung water]. *Chir Forum Exp Klin Forsch* 73-77
- 71 Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G & Chonette D (1970) Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283:447-451

- 72 Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F & Blecher S (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26:1793-1800
- 73 Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM & Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707-710
- 74 von Spiegel T & Hoeft A (1998) Transpulmonale Indikatorverfahren in der Intensivmedizin. *Anaesthesist* 47:220-228
- 75 von Spiegel T, Wietasch G, Bursch J & Hoeft A (1996) Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization?. *Anaesthesist* 45:1045-1050
- 76 Wesslau C, Krüger R & May G (1994) Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors. *Transplantology* 5:1-3
- 77 Wiegand BD, Ketterer SG & Rapaport E (1960) The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. *Am J Dig Dis* 5:427-436
- 78 Zeravik J & Pfeiffer UJ (1989) Efficacy of high frequency ventilation combined with volume controlled ventilation in dependency of extravascular lung water. *Acta Anaesthesiol Scand* 33:568-574

8. Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich – Schiller – Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. S.G. Sakka und PD Dr. A. Meier-Hellmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der hier vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Erfurt, den 25. August 2004

Magdalena Klein

Lebenslauf

Magdalena Klein

Geb. am 07. 03. 1978 in Bad Langensalza

Ledig

09/1984 – 06/1988 Polytechnische Oberschule, Urleben

09/1988 – 06/1991 Polytechnische Oberschule, Kirchheilingen

09/1991 – 06/1996 Salzagymnasium, Bad Langensalza

06/1996 Abitur

10/1996 – 12/2003 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

09/1998 Physikum

08/1999 1. Staatsexamen

03/2002 2. Staatsexamen

10/2002 – 02/2003 1. Tertial des Praktischen Jahres in Chirurgie
Katholisches Krankenhaus Erfurt (Dr. Pertschy)

02/2003 – 06/2003 2. Tertial des Praktischen Jahres in Innerer Medizin
University of South Alabama, USA (Prof. Bass)

06/2003 – 09/2003 3. Tertial des Praktischen Jahres in Anästhesie
Helios Klinikum Erfurt GmbH (PD Liedloff / PD Meier-Hellmann)

12/2003 3. Staatsexamen, Teilapprobation als Ärztin im Praktikum

seit 01/2004 Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin am Helios-Klinikum Erfurt

Erfurt, den 25. August 2004

Magdalena Klein

Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Andreas Meier-Hellmann für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Samir G. Sakka für die freundliche Betreuung, konstruktive Kritik und stetige Unterstützung bei meinen Bemühungen erste Erfahrungen auf wissenschaftlichem Gebiet zu sammeln.

Den Mitarbeiterinnen des Zentralarchivs der FSU Jena möchte ich für die Hilfe beim Heraussuchen der zahlreichen Akten danken.

Besonders herzlich danke ich meinen Eltern für Ihre Geduld und Unterstützung zu jeder Zeit, meiner Familie und meinen Freunden, vor allem Christian Icke und Alexander Lauten, für die hilfreiche Kritik, ihr Verständnis und die unermüdliche Motivation, unabhängig davon wie groß die Entfernung war. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.